Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der
Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

DIE ENTWICKLUNG DER INTRAVENÖSEN ANAESTHESIE (KOMBINATIONSNARKOSE) UND DIE DOSISREDUZIERUNG DES ANALGETIKUMS FENTANYL BEI DREI NARKOSEVERFAHREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von

Astrid Gaserow-Trinkl
geb. Gaserow
aus Bremen

1980

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der
Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

DIE ENTWICKLUNG DER INTRAVENÖSEN ANAESTHESIE (KOMBINATIONSNARKOSE) UND DIE DOSISREDUZIERUNG DES ANALGETIKUMS FENTANYL BEI DREI NARKOSEVERFAHREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von

Astrid Gaserow-Trinkl
geb. Gaserow
aus Bremen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter:	Professor Dr. R. Schorer
	Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG 1

2 ENTWICKLUNG VON DER MONO- ZUR KOMBINATIONSNARKOSE 4
2.1 Narkose 4
2.2 Geschichte der Anaesthesiologie 5
2.3 Entwicklung der Kombinationsnarkose 8

3 NEUROLEPTANALGESIE 1o
3.1 Entwicklung der Neuroleptanalgesie 1o
3.2 Pharmaka der Neuroleptanalgesie 13
3.2.1 Neuroleptika 13
3.2.1.1 Pharmakologisches Wirkungsspektrum 14
3.2.2 Analgetika 17
3.2.2.1 Pharmakologisches Wirkungsspektrum 2o
3.3 Literaturübersicht 21
3.3.1 Pharmakologisches Wirkungsspektrum 21
3.3.2 Indikationsbereich 26
3.3.3 Kontraindikationen 31
3.3.4 Technik der NLA 32
3.3.5 Modifikationen der NLA 34

4 DIAZEPAMKOMBINATIONSNARKOSE 36
4.1 Pharmakologisches Wirkungsprofil von Diazepam 37
4.2 Literaturübersicht der klinischen Ergebnisse 4o
4.3 Technik der VKN

5 ATARANALGESIE (ROHYPNOL-KOMBINATIONSNARKOSE) 43
5.1 Pharmakologisches Wirkungsprofil 44
5.2 Literaturübersicht der klinischen Ergebnisse 45
5.3 Praemedikation mit Flunitrazepam 47
5.4 Prinzipien der Flunitrazepam-Kombinationsnarkose 48

Seite

II
Eigene Untersuchungsergebnisse 53

6 MATERIAL UND METHODIK 53
6.1 Krankengut 53
6.2 Methodik 54
6.3 Statistische Methodik 56

7 ERGEBNISSE 58
7.1 zu Frage 1 58
7.2 zu Frage 2 65
7.3 zu Frage 3 65
7.4 zu Frage 4 65

8 DISKUSSION 71

9 Tabellen mit statistischen Berechnungen 77

1o ZUSAMMENFASSUNG 86

LITERATURVERZEICHNIS 88

I.

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Seit Einführung der Neuroleptanalgesie (NLA) in die moderne Anaesthesiologie im Jahre 1959 durch DeCASTRO und MUNDELEER hat sie sich zu einem eindeutigen Narkoseprinzip entwickelt.

Die Standardmethode der NLA mit Dehydrobenzperidol, Fentanyl, Lachgas-Sauerstoff, Muskelrelaxantien, Intubation und künstlicher Beatmung ist das Ergebnis klinischer Erfahrungen und experimenteller Untersuchungen der frühen 6oer Jahre.

Die ersten Arbeiten waren Besprechungen prinzipieller und methodischer Fragen gewidmet (1, 4o, 41, 43, 94, 97, 98,124, 173, 174). Es folgte die Diskussion der mit der NLA verbundenen pharmakologischen (57, 117, 118, 119, 233, 234), physiologischen und patho-physiologischen Probleme (22, 2o, 28, 134, 135, 197, 76, 77, 8o, 3) sowie ihre Bewertung in den verschiedenen chirurgischen Bereichen (16, 2o3, 81, 193, 4, 5, 27, 14, 18, 36, 151, 181, 176).

Standardisierung und uneingeschränktes Festhalten an der Methode waren zunächst erforderlich, um vergleichbare experimentelle und klinische Ergebnisse zu erarbeiten.

Wachsende Vertrautheit mit der Methode und den eingesetzten Pharmaka, Kenntnisse über ihre Möglichkeiten, Grenzen und Nebenwirkungen ließen Mitte der 6oer Jahre viele Anaesthesisten das alte Prinzip der NLA verlassen und nach Veränderungen und Verbesserungen suchen.

Angesichts der immer kühneren chirurgischen Eingriffe und der erheblichen Ausweitung der Alterschirurgie konnte ein strenges Festhalten an der klassischen NLA-Methode nicht mehr gerechtfertigt sein.

Durch die ständige Suche nach verbesserten Anwendungstechniken und durch die Kombination hochwirksamer Mittel konnte die NLA weiterentwickelt werden. Das Zusammenwirken der

neuen Pharmaka ließ das Arbeiten mit geringeren Dosen zu und verringerte dadurch die Auswirkungen auf den Organismus.

Die vorliegende Arbeit soll in ihrem ersten Teil an Hand einer Literaturübersicht einen Überblick geben über die Entwicklung der NLA, ihre Weiterentwicklung durch Modifikationen und ihre heutige Stellung.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der statistischen Auswertung von Narkoseprotokollen, die während der NLA und zwei ihrer Modifikationen geführt wurden:

In der Literatur wird zwar die verstärkende Wirkung der Benzodiazepine auf zentralwirkende Pharmaka und die damit verbundene Dosisreduzierung beschrieben; es gibt jedoch unseres Wissens keine Untersuchung, die die verschiedenen NLA-Modifikationen unter dem Gesichtspunkt der Dosisverminderung des Analgetikums Fentanyl betrachtet.

In den Tübinger Kliniken boten sich drei, seit einiger Zeit praktizierte Narkoseverfahren zu einem Vergleich an:

1. Klassische Neuroleptanalgesie mit Fentanyl und Dehydrobenzperidol (NLA)
2. Modifizierte NLA mit Diazepam (Valium) und Fentanyl (VKN)
3. Ataranalgesie mit Flunitrazepam (Rohypnol) und Fentanyl (Ro-Fe)

Da diese drei Verfahren in ihrem Ablauf keine prinzipiellen Unterschiede zeigen (Abb. 1), sollen sie zur Beantwortung der Frage (1) herangezogen werden, wie sich Einleitungs- und Gesamtdosis von Fentanyl bei den beiden Modifikationen gegenüber der klassischen NLA-Methode verhalten.

Daneben soll untersucht werden, ob und welchen Einfluß das Patientenalter (Frage 2) und Gewicht (Frage 3) sowie die Art des operativen Eingriffs (Frage 4) auf die Fentanyldosis haben.

Abb. 1:

	Prämedikation	Einleitung	Fortführung
NLA	Thalamonal+ Atropin	DHB+Fentanyl, N_2O/O_2 3:1 Relaxant., Intubation	Nachinjektion von Fentanyl bei Blutdruckanstieg, kontroll. Beatmung
VKN		Diazepam+Fentanyl, N_2O/O_2 3:1 Relaxant., Intubation	
RoFe		Flunitrazepam+Fentanyl, N_2O/O_2 3:1 Relaxant., Intubation	

2 DIE ENTWICKLUNG VON DER MONO- ZUR KOMBINATIONSNARKOSE

2.1 Narkose

Unter Narkose versteht man heute einen durch Narkosemitteln hergestellten, reversiblen Lähmungszustand von Zellen des ZNS, der mit

- Ausschaltung des Bewußtseins
- Aufhebung der Schmerzempfindung
- Reflexdämpfung

verbunden ist. Für die Kombinationsnarkose muß als wesentlicher Faktor noch die Muskelrelaxation ergänzt werden (EICHLER, 58).

Über den Wirkungsmechanismus der Narkosemittel besteht noch keine endgültige Klarheit. Die Tatsache, daß Narkotika in verschiedenen Stoffklassen zu finden sind, die untereinander keinerlei Ähnlichkeit aufweisen und zum Teil chemisch völlig inert sind, spricht dafür, daß, wenn die Narkotika überhaupt einen gemeinsamen Mechanismus haben, dieser wahrscheinlich ein biophysikalischer Effekt sein muß.

Bei den Theorien über das Wirken der Narkose stehen einerseits Veränderungen rein physikalischer Art, wie Zellmembranpermeabilitätsänderungen (HOEBER und WINTERSTEIN) oder Besetzung aktiver Oberflächen (WARBURG) im Vordergrund. Andererseits werden auch Hemmungen enzymatischer Prozesse diskutiert (VERWORN). EICHLER (58) schreibt jedoch, daß keine der zahlreichen Theorien erschöpfend über das Wesen der Narkose Auskunft geben kann. So bleibt es offen, ob es sich bei derartigen Permeabilitäts- und Stoffwechseländerungen wirklich um die Ursache und nicht um die Folge der Narkose handelt.

Die reversible Beeinflussung der Narkotika ist nicht auf die Nervenzellen des ZNS beschränkt, sondern es werden alle

Körperzellen mehr oder weniger in ihrer Funktion betroffen. Die Entscheidung darüber, ob eine Substanz als Narkotikum verwendbar ist, hängt vom Grad der Empfindlichkeit der Hirnzellen auf die Substanz im Vergleich zu den anderen Körperzellen ab.

Außerdem müssen die Hirnabschnitte in einer bestimmten Reihenfolge ansprechen, damit ein narkotischer Zustand erreicht wird: Zunächst die Großhirnrinde (Schlaf), dann das Rückenmark (Aufhebung schädlicher Reflexe) und mit Abstand die vegetativen Zentren der Medulla oblongata.

2.2 Geschichte der Anaesthesiologie

Umfangreiche Angaben über die geschichtliche Entwicklung der Anaesthesiologie finden sich unter anderem in Veröffentlichungen von KEYS (29) und EICHLER (58). Aus ihren ausführlichen Werken sei im folgenden zitiert:

In der Geschichte der Anaesthesiologie stand die Schmerzausschaltung und -linderung am Anfang. Mit physikalischen Mitteln, wie kalte oder heiße Umschläge sowie durch Kompression von Nerven und Gefäßen versuchten schon ägyptische Chirurgen, Gefühllosigkeit hervorzurufen.

Aus der Zeit der Assyrer sind Keilschriften vorhanden, aus denen hervorgeht, daß die schmerzlindernden Eigenschaften des Mohns, der Alraunwurzel, des indischen Hanfes und des Alkohols bekannt waren.

Auszüge aus diesen Drogen wurden meist in Form von Tränken oder Schwämmen verabfolgt, die in die Nasen- oder Rachenöffnung gelegt wurden. Zum Teil verbrannte man auch die Drogen und inhalierte ihre Dämpfe.

Neben ihren schmerzlindernden Eigenschaften zeigten die aus Wurzeln, Rinden, Blättern, Samen und Beeren gewonnenen Drogen auch eine schlafanregende Wirkung. Sie waren daher bis

zum 13. Jahrhundert als "Schlaftränke" vor chirurgischen Eingriffen sehr beliebt.

Unter dem Einfluß der Inquisition ging ihre Anwendung fast völlig zurück, da nicht selten Halluzinationen mit der Einnahme verbunden waren, die als Einfluß des Teufels gedeutet wurden.

Die Bedeutung des Aethers für die Anaesthesie - 1240 von LULLIES entdeckt und als "süßes Vitriol" beschrieben - wurde zunächst nicht erkannt. Lediglich PARACELSUS verordnete ihn als Tropfen gegen Magenschmerzen.

Erst die Entdeckungen PRIESTLEYS um 1770 bereiteten den Boden für eine moderne chirurgische Anaesthesie vor: Seine Forschungen über die Gase Kohlensäure, Sauerstoff und Stickoxydul veranlaßten den Chirurgen DAVY zu Selbstversuchen mit dem Lachgas. Er beschrieb 1799 die wohltuenden, heiteren Empfindungen und die analgetische Wirkung beim Einatmen des Gases. Er konstruierte sogar ein Gerät zur Aufbewahrung - wahrscheinlich den ersten Narkoseapparat.

FARADAY, ein Schüler DAVYS, stellte 1820 ähnliche betäubende Eigenschaften beim Einatmen von Ätherdämpfen fest und publizierte seine Erfahrungen damit.

Angeregt durch diese Berichte und aufgrund von Selbstversuchen demonstrierte 1844 der Bostoner Zahnarzt WELLS die erste öffentliche Lachgasanalgesie am Menschen. Jedoch der Versuch mißlang, offenbar, weil der Patient für Lachgas unempfindlich war, und WELLS erntete nur den Spott der Chirurgen. Erst seinem Assistenten MORTON gelang 1846 schließlich die erste schmerzlose Zahnentfernung in Äthernarkose vor der Öffentlichkeit. Mit diesem Ereignis soll - so die Tafelinschrift am Massuchusetts General Hospital, wo MORTON seine Äthernarkose demonstrierte - "die neue Aera der Chirurgie" begonnen haben.

1862 publizierte SCHIMMELBUSCH seine Methode der Aether-Tropfnarkose. Die von ihm entwickelte Maske erreichte größte Verbreitung und wird in einzelnen Kliniken heute noch angewendet.

Kam es vor der Entwicklung der Narkose darauf an, beim sich vor Schmerzen windenden Patienten möglichst schnell zu operieren, so konnte nun die Schnelligkeit zugunsten der Sicherheit und Genauigkeit zurücktreten.

Neben der Inhalationsnarkose, die bis heute immer noch die größte Bedeutung in der Anaesthesiologie hat, entwickelte sich im 17. Jahrhundert noch eine andere Art zur Erzeugung von Gefühls- und Schmerzlosigkeit: Das Einspritzen von gelösten Mitteln in und unter die Haut, in Nervenstämme, Rükkenmark und vor allem in Gefäße.

Vorausgegangen waren die Entdeckung des Kreislaufs durch HARVEY 1628 sowie die Herstellung des Morphins aus dem Opium durch SERTÜRNER und die Isolierung des Kokains durch GAEDIKE. Die anaesthesierende Wirkung dieser Substanzen machte sich KOHLER für die Lokalanaesthesie zunutze; CORRING und BIER injizierten Kokainlösungen in den Spinalkanal, SCHLEICH entwickelte mit diesen Mitteln die Intracutananaesthesie und CRILE konnte durch offene direkte Injektion ganze Nervenstämme blockieren (KEYS, 129).

Wenn auch die erste intravenöse Injektion schon sehr viel früher durchgeführt wurde (1964 ELSHOLZ in Berlin), so fand die intravenöse Narkose erst mit der Einführung der Barbiturate ihren endgültigen Eingang in die Anaesthesiologie. Nach dem ersten Barbiturat Veronal (1903 FISCHER und MEHRING) wurde 1931 das Evipan von KROPP und TRAUB synthetisiert. WEESE führte es 1933 schließlich in die Anaesthesiologie ein, nachdem er seinen raschen Abbau erkannt hatte. Barbiturate und Thiobarbiturate sind noch weitgehend die Mittel der Wahl für die intravenöse Narkoseeinleitung; daneben

kamen auch neue Injektionsnarkotika wie Propanidid, Ketamin-Hydrochlorid und die Mittel der Neuroleptanalgesie verstärkt zur Anwendung.

2.3 Entwicklung der Kombinationsnarkose

Alle bisher erwähnten Anaesthetika greifen in erheblichem Maße in den Energiestoffwechsel der Zellen ein."Durch Verminderung der oxidativen Vorgänge zugunsten des intermediären Stoffwechsels modifizieren die Pharmaka die natürliche Kopplung von Phosphorylierung und Oxydation. Sie begünstigen die anaerobe Glycolyse, wirken dadurch wie Zellgifte und rufen eine starke Hemmung der Zellfunktion des gesamten Organismus hervor (DeCASTRO, 43)."

Wird zur Narkose nur ein einziges Mittel gegeben, so muß eine sehr hohe Dosis verabreicht werden, um ein befriedigendes Narkoseergebnis zu erlangen. Damit verbunden ist aber auch eine hohe - wie zuvor beschriebene - Beeinträchtigung des Gesamtorganismus. Die Mononarkose bildet so ein extremes Risiko, speziell für den vorgeschädigten, geschwächten Patienten, da immer eine allgemeine Intoxikation in Kauf genommen werden muß.

Um die Dosen des Narkotikums senken zu können, mußte man versuchen, die einzelnen Faktoren der Narkose - Bewußtlosigkeit, Analgesie, vegetative Dämpfung und Relaxation - durch die Anwendung selektiv wirkender Arzneimittel zu erreichen.

Die Ursprünge des Gedankens der selektiven Steuerbarkeit der Hauptnarkosefaktoren sind besonders bei französischen und belgischen Anaesthesisten zu finden: LABORIT und HUGUENARD kombinierten bei ihrer "anaesthésie potientialisée" oder "anaesthésie sans anaestétiques" (141) ebenso wie bei der von DELINGÉ beschriebenen "anaesthésie vigile" (45) Analgetika und Sedativa, sogenannte Ganglioplegica, mit den herkömmlichen Narkotika.

Wegen der starken Einschränkung der körpereigenen Regulationsmechanismen konnten sich diese "Cocktaillytique-Anaesthesien" jedoch keinen Platz unter den modernen Narkoseverfahren sichern.

Als entscheidender Schritt in dieser Richtung muß aber die Einführung der Muskelrelaxantien 1942 durch GRIFFITH gewertet werden. Hierdurch war die Operationsdurchführung wesentlich erleichtert, und die notwendige Muskelentspannung mußte nicht mehr durch eine tiefere Narkose erreicht werden.

3 NEUROLEPTANALGESIE

3.1 Entwicklung der Neuroleptanalgesie

Die Synthetisierung neuer potenter Analgetica und Neuroleptica durch JANSSEN 1958 und die Kombination miteinander eröffnete eine neue, für den Patienten-Kreislauf schonende Anaesthesieform.

Das Analgetikum Phenoperidin und das Neuroleptikum Haloperidol zeigten nach JANSSENs Aussage eine bisher unbekannt starke, sofort eintretende und schnell wieder abklingende Wirkung und boten sich dadurch zur Kombination bei Allgemeinanaesthesien an.

Da jetzt die Komponenten Relaxation, Analgesie, Reflexschutz und vegetative Dämpfung durch jeweils ein Pharmakon erreicht werden konnten, mußte der Verzicht auf ein hochdosiertes Narkotikum möglich sein.

Die belgischen Anaesthesisten DeCASTRO und MUNDELEER setzten die tierexperimentellen Forschungen JANSSENs im klinischen Bereich fort.

Anläßlich des X. Französischen Anaesthesistenkongresses 1959 in Lyon konnten sie erstmals ihre Erfahrungen mit einer neuartigen Allgemeinanaesthesie veröffentlichen, die sie Neuroleptanalgesie nannten (42, 4o, 41).

Dieser Name sollte das Wesen der neuen Methode charakterisieren: Er bezeichnete einmal die zur Anwendung kommenden Pharmaka und brachte gleichzeitig zum Ausdruck, daß sich der Patient nicht in einem wirklichen Schlafzustand, sondern in einem Zustand der Neurolepsie und Analgesie befindet. Die Verbindung von Schmerzfreiheit mit einem Zustand der Ausgeglichenheit, vegetativer Stabilität, psychischer Indifferenz und Ruhe sowie die sich anschließende Amnesie

bezeichneten DeCASTRO und MUNDELEER in Anlehnung an die französische Psychiatrie-Schule als "Minéralisation" (Versteinerung). Sie wird hervorgerufen durch selektive Wirkung der Pharmaka auf Thalamus, Hypothalamus, Retikuläres System und die Gamma-Neurone (43).

Nach über 8ooo Beobachtungen mit der NLA führten DeCASTRO und MUNDELEER 1962 als die wichtigsten technischen NLA-Prinzipien an (43):

"- intravenöse Allgemeinanaesthesie mit einer oder zwei analgetischen oder neuroleptischen Drogen
- Fehlen von Barbituraten oder gasförmigen Anaesthetika
- Curaresierung nach Bedarf
- meist künstliche Beatmung in leichter Hyperventilation
- Beibehalten des allgemeinen Zustandes, den wir Minéralisation nennen".

Bis 1961 wurde vorwiegend das Neuroleptikum Haloperidol in Kombination mit dem Analgetikum D-Moramid oder dem besser geeigneten Phenoperidin angewendet. Über die klinischen Erfahrungen mit dieser als Typ I in die Geschichte der NLA eingegangenen Kombination berichteten in der Schweiz ADLER (1), in Österreich BERGMANN (1o) und KAPFERER (124), NILSSON in Schweden (143, 144), BROWN in England (25), SABATHIÉ in Frankreich (189, 19o, 194) und in Belgien DeCASTRO und MUNDELEER (43).

Obwohl die umfangreiche klinische Erprobung der NLA die Vorteile gegenüber den herkömmlichen Verfahren deutlich herausstellte, fand sie zunächst nur zögernde Verbreitung. Eine einheitliche, bewährte Methodik war vorerst noch nicht vorhanden. Im Gegenteil, es wurde eine verwirrende Anzahl methodischer Varianten diskutiert. So stellte DeCASTRO 1961 auf dem in Düsseldorf gehaltenen Symposion allein 1o Formeln der NLA mit Haloperidol und Phenoperidin vor.

Wortspiele mit alten und neuen Begriffen, wie "Anaesthesie vigile" (geprägt von DELINGE, 45); "Ataralgesie" (HAYWARD-BUTT, 92)und "Narco-ataralgesie" (J. DuCAILAR, 5o, 54) im Zusammenhang mit der NLA brachten Verwirrung. Zusätzlich wurde der Erfahrungsaustausch durch eine Fülle unterschiedlicher Namen für die Neuroleptica und Analgetica erschwert.

Diese französischen Autoren sind Beispiel dafür, daß sich Individualismus und Autorität hemmend auf neue Entwicklungen auswirken können.

Die pharmakologische Entwicklung war inzwischen weitergegangen: JANSSEN hatte 1961 mit Dehydrobenzperidol und Fentanyl zwei hochpotente Mittel synthetisiert, die noch kürzer und stärker wirkten, jedoch nicht die unangenehmen Nebenwirkungen zeigten, wie die zum Typ I der NLA verwendeten Präparate. Sie wurden 1962 erstmals durch DeCASTRO und MUNDELEER (17o) erprobt und konnten als Typ II der NLA schnell ihre Vorgänger verdrängen.

Was sich aber ausschlaggebend für die breite Anwendung und die Befreiung von der herrschenden Polypragmasie auswirkte, war die von HENSCHEL und Mitarbeitern (97) auf Grund großer klinischer Erfahrungen ausgearbeitete, vereinfachte Methode. Sie war die Diskussionsgrundlage der 1. Bremer NLA Symposions 1963 und konnte sich als "Standardmethode" ihren festen Platz in der modernen Anaesthesiologie sichern.

Wenn auch FOX und Mitarbeiter (7o) noch 1966 die NLA als rein europäisches Narkoseverfahren ansahen, so gab es doch schon ab 1963 in der amerikanischen Fachliteratur Berichte über ihre klinische Anwendung (33, 35, 47, 1o6, 22o).

Der Standardmethode liegen folgende, z. T. auch heute noch verbindliche Punkte zu Grunde (97):

"- Verwendung von DHB und Fentanyl
- Getrennte Anwendung beider Substanzen
- Reduzierung der initialen DHB-Dosis auf max. 25 - 30 mg
- Aufrechterhaltung der Anaesthesie durch alleinige Nachinjektion von Fentanyl
- Zusatz eines Lachgas-O_2-Gemisches in Relation 3:1 für eine oberflächliche Bewußtlosigkeit bei kontrollierter Ventilation, d.h. Relaxation und endotracheale Intubation."

3.2 Pharmaka der Neuroleptanalgesie

3.2.1 Neuroleptika

Für die NLA kann nach DeCASTRO (43) jedes stark wirkende Neurolepticum verwendet werden, das folgende Forderungen erfüllt:

"- Geringe Toxizität und große Sicherheitsbreite
- Intensive psychische und motorische Sedierung
- Fehlen extrapyramidaler und neurodysleptischer Symptome
- Wirksamer, antimetischer Effekt
- Schnelle, kurze und gut reversible Wirkung
- Gute Synergie mit Analgetika und Relaxantien
- Stabilisierung des Neurovegetativums, des Wärme- und des Wasser-Elektrolyt-Haushalts."

Diesen Forderungen kommen Neuroleptica vom Butyrophenon Typ weitgehend nach; in diese Gruppe gehören Haloperidol und das heute meistens gebrauchte Dehydrobenzperidol (DHB). DHB wird von JANSSEN als "außerordentlich aktives, kurz wirksames, selektives und relativ atoxisches Neuroeptikum" beschrieben (117). Es ist ein von Tetrahydropyridin abgeleitetes tertiäres Amin.

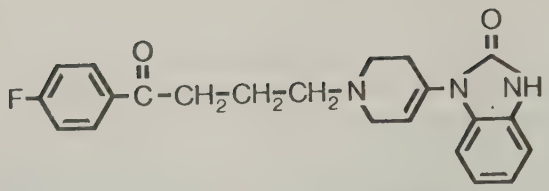

Abb. 2: Strukturformel von Dehydrobenzperidol

3.2.1.1 Pharmakologisches Wirkungsspektrum

DHB verteilt sich sehr schnell im Organismus, die pharmakologische Wirkung wird schon nach wenigen Minuten erreicht. Zentrale Angriffspunkte sind nach heutiger Hypothese die Formatio retikularis mit der auf dem Boden des IV. Ventrikels gelegenen Area cinerea, die thalamo-corticalen Projektionsbahnen sowie das Brechzentrum. DHB bewirkt Blockade afferenter und efferenter Reize sowie psychische Indifferenz ohne Bewußtseinstrübung. Nur in Kombination mit Opiaten, Barbituraten und anderen Hypnotika wirkt es schlafanstoßend.

Die relativ kurze Wirkungsdauer des DHB - das Wirkungsmaximum liegt dosisabhängig bei 2 - 4 Stunden, die weitere Wirkungsdauer beträgt nochmals 2 - 4 Stunden - beruht auf schneller Metabolisierung und Eliminierung. DHB wird hauptsächlich durch oxydative N-Dealkylierung inaktiviert. Nach JANSSEN (12o) entsteht beim enzymatischen Abbau zunächst Fluorobutyrophenon, ein noch schwach wirkendes Neuroleptikum. Nach 24 Stunden sind jedoch erst 8o % der Substanz eliminiert. Die Ausscheidung der unveränderten Substanz mit dem Urin beträgt nach JANSSEN (12o) wahrscheinlich nur 1o %. Eine Beeinträchtigung der Leberzellfunktion konnte auch bei

Erkrankung des Organs von DOENIKE (5o) nicht nachgewiesen werden.

Eine Reihe weiterer Eigenschaften des DHB geben der Neuroleptanalgesie ihr besonderes Gepräge:

Die peripheren Angriffspunkte des DHB sind die Alpharezeptoren und die Herzmuskelzellen.

Die blockierende Wirkung von DHB auf die Rezeptoren des sympathischen Nervensystems hat eine periphere Gefäßerweiterung mit verstärkter Durchblutung der Niere und Haut zur Folge. GEMPERLE (78, 79) als auch BIHLER (19) und SCHAPER (196) konnten nach Injektionen von DHB in tierexperimentellen Untersuchungen eine eindeutige Durchflußsteigerung der Nieren feststellen.

Bei Untersuchungen von Patienten mit Myocardinfarkt konnte GEDEON (74) jedoch keine Verbesserung der Nierenfunktion ermitteln. Größter Vorteil der Alpharezeptoren blockierenden DHB-Wirkung ist die verbesserte Sauerstoffversorgung des Gewebes. Außerdem kommt es zu einer Verminderung der durch vasoaktive Amine hervorgerufenen Gefäßspasmen, die ihrerseits zur Gewebshypoxie führen können.

DHB verfügt also über eine ausgezeichnete Antischockwirkung, der besonders bei der Behandlung des Herzinfarktes Bedeutung zukommt.

Über erste Erfolge bei der Schockbehandlung mit DHB berichtete zunächst GEMPERLE (79).

Die positiven Auswirkungen von DHB auch in Kombination mit Fentanyl bei frischem Myocardinfarkt wurden inzwischen vielfach bestätigt, so u.a. von GEDEON (74, 75), PALL (176), LUCZAK (155), CORSSEN (34) und HOLLMEN (1o2).

Mit der partiellen Blockade des adrenergen Systems kann nach YELNOSKY (234) und JANSSEN (118) ein initialer Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks um 1o - 2o mmHg auftreten. Die klinische Bestätigung erbrachten u.a. BARTH (4) und GÜRTNER (84). Dieser Blutdruckabfall tritt besonders dann auf, wenn der Kreislauf nicht ausreichend aufgefüllt ist. Ebenso kann es nach Vorbehandlung mit vasodilatatorischen Medikamenten zu katastrophalen Blutdruckstürzen kommen. Additive Wirkung der Vasodilatoren und des auf das Gefäßsystem ähnlich wirkende DHB rufen durch Versacken des Blutes in die arterielle und venöse Strombahn ein Leerschlagen des Herzens hervor. LARWIN beschreibt in diesem Zusammenhang drei Herzstillstände während der Einleitung (147).

Nach einer initialen Stabilisierungsphase zeigt sich während der NLA ein bemerkenswert stabiles Kreislaufverhalten. Das Herz-Zeit-Volumen ist - wie SCHORER (2o2) zeigen konnte - verglichen mit der Halothan-Narkose wesentlich günstiger. Dieses bestätigten auch Berichte von FISCHER (63), der die Kontraktilität am Herz-Lungen-Präparat im Tierversuch beobachtete: Das Herz-Zeit-Volumen war nach Gabe von DHB und Fentanyl um 1o % vermindert, während sich bei Barbituraten 35 %, Halothan 23 % und Ketamin 21 % ergaben. Unter DHB erhöhte sich das Schlagvolumen um 16 %, nahm dagegen unter Barbituraten um 19 %, unter Halothan um 1o % und unter Ketamin um 5 % ab.

Bemerkenswert ist auch die ausgeprägte antifibrillatorische und antiarrhythmische Eigenschaft von DHB. Wie HAUSWIRTH (91) am Herzmuskelpräparat von Schafen zeigen konnte, beruht dieser Effekt auf einem Eingreifen des DHB in die Natrium-Ionen-Kinetik der Herzmuskelzellen. Erhöhung der Reizschwelle und Verlängerung der Refraktärzeit sind die Folgen und lassen die Herzmuskelarbeit sehr ökonomisch verlaufen.

Die nach Applikation von Butyrophenon-Derivaten in etwa 1o % auftretenden extrapyramidalen Symptome zeigen sich

auch nach DHB-Gabe. Jedoch scheint ihre Frequenz im Vergleich zu Haloperidol wegen der kürzeren Wirkungsdauer von DHB geringer zu sein. Außerdem treten sie dosisabhängig in der weniger problematischen späteren postoperativen Phase auf und können gut mit Antiparkinsonmitteln behandelt werden. BERNASCONI (16) und MARPURGO (165) bemerken, daß besonders Kinder mit unausgereiftem extrapyramidalem System und Kranke mit Anfallsleiden empfindlicher reagieren.

Bemerkenswert ist die große Therapeutische Breite, d.h. der Abstand zwischen therapeutischer und letaler Dosis von DHB (117) sowie das völlige Fehlen teratogener Wirkungen (61). Ebenso günstig muß die starke antiemetische Eigenschaft gesehen werden, durch die die emetische Komponente von Fentanyl abgedeckt werden kann.

3.2.2 Analgetika

Die Wahrnehmung des Schmerzes ist nach KUBICKI (137) "ein Komplex mehrerer Teilanalysen im ZNS, die im wesentlichen aus drei zentralen Analyseabschnitten bestehen:

- Lokalisation des Schmerzes
- Identifikation des Reizes als Schmerz
- Schmerzerlebnis." (siehe Abb. 3)

Beim Eintritt in den Thalamus schaltet ein Teil der Fasern des Tractus spinothalamicus im Nucleus ventrocaudales parvocellularis über auf das 3. Neuron. Von hier erreicht die Schmerzmeldung den postcentralen Cortex; dieser ist somatotopisch gegliedert und dient der Schmerzlokalisation eintretender Reize.

Ein anderer Teil der spinothalamischen Fasern zieht nach medial in den Nucleus limitans, welcher der Schmerzidentifikation oder -empfindung dient (HASSLER, 9o). Der Nucleus limitans leitet über in den frontalen Cortex; dieser dient dem Schmerzerlebnis.

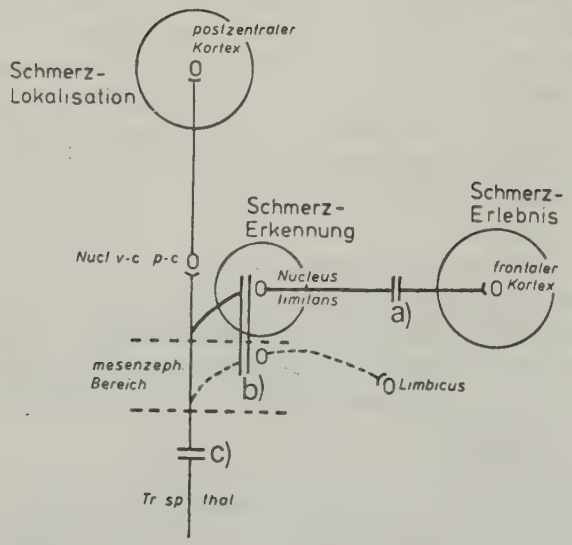

Abb. 3: Schematische Darstellung der drei Teilanalysen Schmerzlokalisation, Schmerzerkennung und Schmerzerlebnis nach KUBICKI (139)

Hypnoanalgetika wie das Morphin und seine natürlichen und synthetischen Derivate blockieren den Übertritt der Schmerzmeldung in den Nucleus limitans und auf die Interneurone, die zum Hippocampus weiterleiten; dadurch wird kein Schmerz mehr empfunden. Die Reizleitung zum Lokalisationsort, dem postcentralen Cortex, ist damit jedoch noch nicht unterbunden.

Neben dem analgetischen besitzen die Hypnoanalgetika auch noch einen hypnotischen Effekt. Bei sehr starken Mitteln wie Fentanyl tritt nach KUBICKI und Mitarbeitern (137, 138) unmittelbar nach der Anflutung ein narkoseähnlicher Zustand ein. Dabei weist das EEG den typischen Delta-Schlafrhythmus auf; alle bewußten Analysevorgänge im ZNS sind blockiert, so auch die Schmerzlokalisation. Hervorgerufen wird diese hypnotische Wirkung durch Dämpfung des unmittelbar benach-

barten mesencephalen Wachzentrums, des sogenannten "aufsteigenden retikulären Systems".

Das bei der NLA verwendete Analgetikum Fentanyl stellt chemisch ein aromatisches Amin vom Piperidintyp dar.

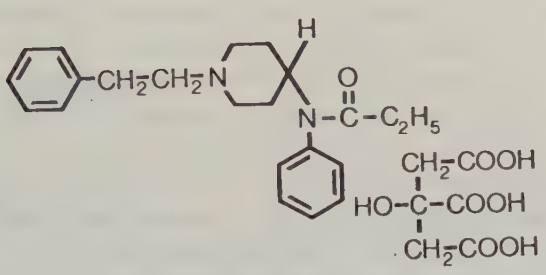

Abb. 4: Strukturformel von Fentanyl

3.2.2.1 Pharmakologisches Wirkungsspektrum

Die analgetische Potenz von Fentanyl wird mit 3oo mal stärker als die des Morphins angegeben. Die gute Fettlöslichkeit ermöglicht eine schnelle Permeation durch die Blut-Hirnschranke. Die chirurgisch nutzbare analgetische Wirkung setzt nach JANSSEN (116) etwa 3o Sekunden nach intravenöser Injektion ein, das Wirkungsmaximum wird nach etwa 1 - 2 Minuten erreicht und bleibt dann für etwa 2o Minuten bestehen. Die Wirkungsdauer der chirurgischen Analgesie überschreitet selten 4o - 5o Minuten. Es folgt eine unterschwellige, für die postoperative Phase ausreichende Analgesie für einige Stunden.

Im Vergleich zu Morphin ergibt sich nach ETSCHENBERG (61) ein auffallend breiter Toleranzbereich mit dem daraus resultierenden Sicherheitsbereich. Fentanyl wird - wie DHB - über die oxydative N-Dealkylierung in der Leber inaktiviert und nach JANSSEN (12o) hauptsächlich zu Norfentanyl abgebaut. Die Metaboliten werden zum größten Teil über die Niere ausgeschieden.

Wie alle hochwirksamen Analgetika bewirkt auch Fentanyl in therapeutischen Dosen eine Atemdepression, die bis zur Apnoe führen kann. Hinsichtlich der Stärke der Atemdepression fanden ECKENHOFF (56) und DOWNS (52) eine Abhängigkeit von der analgetischen Wirkung. Die Verwendung von Fentanyl als Bestandteil der NLA muß daher immer an eine kontrollierte Beatmung bekoppelt sein.

Als rezeptorspezifische Substanz ist ihre Wirkung jedoch durch Levallorphan oder Nalloxon antagonisierbar (FOLDES, 64). Hierbei wird allerdings auch die Analgesie beeinträchtigt. In einer Untersuchung mit hohen Dosen von Fentanyl - bis zu 4 mg - konnte FREYE (72) jedoch kein Nachlassen der Analgesie feststellen. Vielmehr bemerkte er in 3 % der Fälle nach Antidotgabe Unruhe, Konfusionen und deliröse Zustände

im Sinne eines echten Entzugssyndroms. Dies erklärte sich aus der Tatsache, daß Fentanyl sehr schnell Gewöhnung erzeugt, - ein Punkt, der besonders bei der Dauerbehandlung z.B. von Tetanus-Patienten zu beachten ist. Außerdem bewirkt Fentanyl als Opiumabkömmling cholinerge Symptome, wie Bradycardie, Konstriktion der Bronchien, Hyperhidrosis, Miosis, gesteigerte Peristaltik sowie Nausea und Erbrechen. Diese negativen Effekte werden bei der NLA teilweise durch DHB und Atropin abgedeckt.

3.3 Literaturübersicht

Zahlreiche klinische Erfahrungen, physiologische und pharmakologische Untersuchungen haben die Wirkung der NLA auf den Organismus erforscht, ihren Indikationsbereich abgegrenzt und letztlich ihre Vorteile bestätigt.

An Hand einer Literaturübersicht sollen diese Ergebnisse im folgenden zusammengefaßt werden:

3.3.1 Pharmakologisches Wirkungsspektrum

Das pharmakologische Wirkungsprofil der NLA läßt sich von den Eigenschaften der angewandten Pharmaka ableiten und ergibt im wesentlichen das bei der Besprechung von DHB und Fentanyl gewonnene Bild.

Die akute Toxizität von DHB und Fentanyl wird von JANSSEN (117), YELNOSKY (234) und GARDOCKI (73) als so gering angegeben, daß man nach ETSCHENBERG (61) beide Substanzen als atoxisch bezeichnen kann. Dies gilt auch für das Kombinationspräparat Thalamonal (233).

Auf Grund der geringen allgemeinen Toxizität bietet die NLA eine große Therapeutische Breite. Bei den Stoffwechseluntersuchungen steht meist die Frage nach der Lebertoxizität im Vordergrund.

Experimentell (197) wie auch nach langdauernden Operationen an Leberkranken konnten SCHELLENBERGER und Mitarbeiter (198) keine Verschlechterung der postoperativen Leberwerte feststellen. Ebenso fanden DOBKIN (49), CORSEN (33) und DOENICKE (5o) keine statistisch signifikanten Schwankungen der Leberwerte. In einer umfassenden klinischen Studie an 159 Patienten bestätigten TORNETTA und BOGER (218) diese Ergebnisse; sie fanden nur geringfügige Veränderungen betreffend Gesamtcholesterin, Bilirubin, Prothrombinzeit, Serumphosphatase, GOT und GPT sowie Tyrosin und Serumeisen.

Die Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird u.a. von AUBERGER (35), DROST (53), SALEHI (193), UGOCSAI (221) als gering bezeichnet. Im Gegenteil scheint nach Untersuchungen von GEMPERLE (78) und BIHLER (19) zu schließen, die Nierendurchblutung sowohl bei Normo- als auch bei Hypotonie eher zuzunehmen. Damit eignet sich die NLA nach AUBERGERs Aussage gerade für urämische bzw. Patienten mit chronischem Nierenversagen besser als jedes andere Narkoseverfahren.

Bei Untersuchungen des Säure-Basen-Haushaltes nach NLA wird von den meisten Autoren angegeben, die Zeichen einer metabolischen Azidose gefunden zu haben: BENZER (98), HERDEN (1o3), LARWIN (146), HORATZ (11o) und GRABOW (82). RICHTER (187) und HOLLMEN (1o9) berichten dagegen von einer Kombination von respiratorischer und metabolischer Azidose. Als Ursache wird eine zirkulatorische Verteilungsstörung in der Lunge in Erwägung gezogen (BÖHMERT, 2o, RICHTER, 187, GRABOW, 82).

FORBES und Mitarbeiter (65) fanden bei Untersuchungen des Grundumsatzes zunächst eine Abnahme der Sauerstoffaufnahme um 7 %, 25 Minuten nach Einleitung jedoch einen Anstieg um 5 % über den Ausgangswert.

Dies spricht gegen die Untersuchungen GEMPERLES (76), der beim Hund eine Abnahme der Sauerstoffaufnahme um 4o %

bis 5o % feststellte. Auch KREUSCHER (134, 135) befaßte sich 1967 mit der Untersuchung der cerebralen Durchblutung und Sauerstoffaufnahme beim Hund. Er konnte unter NLA ebenfalls eine deutliche Abnahme des Sauerstoffverbrauchs sowie Veränderungen der Hirndurchblutung feststellen. Diese Resultate konnten von PICHLMAYR (178) und Mitarbeitern in einer Arbeit über verschiedene Narkotika bestätigt werden.

Wasser- und Elektrolythaushalt wird während und nach der NLA nicht nennenswert beeinflußt. RICHTER (187) vermutet, daß es postoperativ nicht wie bei anderen Narkosen zu einer Na- und Chlorionenretention, sondern eher zu einer vermehrten Ausscheidung kommt.

Sonstige Beeinflussungen des Stoffwechsels finden sich nicht, insbesondere wird der Blutzuckerspiegel während und nach der NLA nicht verändert. Dieses wird auf die sofort einsetzende Analgesie durch Fentanyl sowie auf die gute Prämedikation und die adrenolytische Wirkung des DHB zurückgeführt (MÜNCHEN, 168, THOMAS, 217).

Für die auffallend stabilen Kreislaufverhältnisse werden von BUHR und HENSCHEL (28) zwei Phasen beschrieben:

Die Phase der Stabilisierung bei der Einleitung ist charakterisiert durch Weitstellung der Gefäßperipherie, Herabsetzung des peripheren Widerstandes und verbesserte Perfusion. Der Blutdruck wird je nach Blutvolumen gesenkt, die Pulsfrequenz zeigt steigende Tendenz oder bleibt gleich.

Es folgt die Phase der Stabilität, die für die Dauer der NLA anhält. Bemerkenswert ist - wie SCHORER zeigen konnte (2o2) - ein im Vergleich zu Halothan günstigeres Verhalten des Herz-Zeit-Volumens. Er fand bei Halothan eine Verminderung um 35 %, bei der NLA jedoch nur um 19 %; ein Ergebnis, das besonders für Risikopatienten bedeutsam ist. KREUSCHER (133) und FISCHER (63) konnten nur eine geringe Verminderung

der myocardialen Kontraktilität nachweisen. Das Schlagvolumen steigt im Gegensatz zu anderen Narkosearten an (FISCHER, 63), während der myocardiale O_2-Verbrauch gesenkt wird (KETTLER und Mitarbeiter). Dadurch liegt nach diesen Autoren (128) der Wirkungsgrad - also das Verhältnis von Herzarbeit zu O_2-Verbrauch - für die NLA wesentlich höher als bei anderen Narkoseformen.

Bei der Behandlung des Myocardinfarktes und dessen Komplikation, dem cardiogenen Schock, wirkt die NLA - wie zahlreichen Berichten entnommen werden kann - folgendermaßen (34, 75):

- Schmerzbeherrschung, Behebung von Angstzustand und psychomotorischer Erregung
- Wiederherstellung des normalen Herzrhythmus
- Antischockwirkung durch Nachlassen peripherer Gefäßspasmen (schmerzlindernde Wirkung vom Fentanyl) und symphaticolytische Wirkung durch alpha-Rezeptoren-Blockade (DHB).

Die Beeinträchtigung der Atmung kann nach Ansicht HAMERS (88) von 3 Seiten her erfolgen:

1) Zentrale Atemdepression durch Fentanyl

CORSSEN (33) sah nach Injektion von 0,0088 mg/kg Fentanyl eine Abnahme der Atemzugfrequenz von 16 auf 2 pro Minute. Hinsichtlich der Stärke der Atemdepression beschrieben DOWNES (52) und ECKENHOFF (56) - wie bei allen morphinartigen Analgetica - eine Abhängigkeit von der analgetischen Potenz. Die Gefahr einer kompletten Atemdepression ist daher bei Fentanyl erheblich größer. HENSCHEL (97) fordert deshalb prinzipiell eine kontrollierte Beatmung mit volumengesteuerten Geräten. RITZOW (185) fand dagegen eine weniger intensive Auswirkung auf die Atmung bei Fentanyl als bei Morphium.

2) Rigidität der Brust- und Bauchmuskulatur mit Verschlechterung der atemmechanischen Eigenschaften. FOLDES (67)

Ursache dafür soll nach HENSCHEL (1o1) eine Beeinflussung der spinalen Interneurone sein. Diese Erscheinungen werden jedoch nach Relaxierung nur noch selten gesehen (BÖHMERT, 2o).

3) Bronchokonstriktion

Bei Untersuchungen an lungengesunden sowie an Patienten mit latenten bzw. manifesten bronchospastischen Erkrankungen sahen BENZER und Mitarbeiter (9) keine auf die Narkoseart zurückzuführende Bronchokonstriktion. Auch STÖCKER (21o) konnte keine bronchokonstriktorische Wirkung feststellen. MEYER und WEISSBACH (1963) haben zwar die NLA bei Asthmatikern mit Erfolg angewandt, vermögen aber nicht zu sagen, ob sie eine Kontraindikation bei Asthmatikern darstellt. SCHNEIDER (2oo) bezeichnet die NLA sogar als "nahezu ideales Narkoseverfahren für chronische Bronchitiker und Emphysematiker".

Nach klinischen Untersuchungen von MÜNCHEN (169) und BERGMANN (14, 11) wird die Darmperistaltik nicht negativ beeinflußt. Fentanyl zeigt infolge seiner cholinergen Eigenschaften eher eine motilitätssteigernde Darmwirkung. Das rasche Einsetzen der Spontanmotilität und selten auftretender Singultus unter NLA werden von BERGMANN (12, 1o) und DICK (47) für die Abdominalchirurgie positiv bewertet.

DHB und Fentanyl sind in einem bisher nicht bekannten Maße rezeptorspezifisch: Sie beeinflussen selektiv umschriebene Rezeptorstrukturen in Stammhirn und Thalamus, während andere Funktionsbereiche und Organe weitestgehend unberührt bleiben (JANSSEN, 117, ETSCHENBERG, 61). Ihre Wirkungen lassen sich bei Bedarf antagonisieren. So können die psychosedative Wirkung des DHB durch Amphetamine und die extrapyramidalen Erscheinungen durch Antiparkinson-Mittel beherrscht werden. Die Atemdepression kann sicher mit einem Morphinantagonisten be-

hoben werden. Bei einer Untersuchung der Antagonisten konnten FOLDES und TORDA (66) als auch RITZOW (188) nachweisen, daß Naloxon die stärkste antagonistische Wirkung zeigt, während Nalorphin und Levallorphan selbst schon eine signifikante Atemdämpfung hervorrufen.

3.3.2 Indikationsbereich

Aus dem beschriebenen Wirkungsspektrum der Pharmaka leiten sich die vorteilhaften Möglichkeiten und Indikationsbereiche für die NLA ab:

War die NLA zunächst nur Spezialgebieten, wie langdauernden, schweren Operationen und Risikopatienten vorbehalten, so wird sie heute konsequenterweise auch im "Normalfall" angewandt.

BERGMANN (14, 12) bezeichnet die NLA bei Eingriffen am Abdomen als "klassische Indikation"; lange Operationsdauer, positiver Einfluß auf die Darmmotilität, im Gegensatz zu anderen Pharmaka keine Hemmwirkung auf die Darmfunktion, sowie eine günstige Beeinflussung von Nierendurchblutung und Nierenfunktion durch eine relative Kreislaufstabilität lassen die NLA für alle Bereiche der großen Bauchchirurgie geeignet erscheinen (SCHÜTZ, 2o4, RADACOVIC, 182, SALEHI, 193, DROST, 53).

PETER (177) und LEHMANN (15o) heben besonders den günstigen postoperativen Verlauf der NLA für die Thoraxschirurgie hervor: postoperative Schmerzfreiheit gewährleistet bei gleichzeitig guter Ansprechbarkeit ein freies Durchatmen der Frischoperierten und wirkt einer postoperativen Atelektasebildung entgegen.

Die Eignung der NLA für die Neurochirurgie wird schon 1963 von BROWN (26) beschrieben und in den darauffolgenden Jahren vielfach bestätigt. So von BARTH (4), BÖHMERT (21), KAMPSCHULT (123), STEINBREITHNER (2o8) und HENSCHEL (96).

Als besondere Vorteile werden von diesen Autoren hervorgehoben: Ausreichend tiefe Analgesie, Senkung des Hirndrucks, gute Kreislaufstabilität auch bei abnormer Position des Patienten und schnelle postoperative Erholung. Dadurch ist eine baldige Kontrolle des Therapieerfolges und Aufdeckung möglicher neurologischer Ausfallserscheinungen und Komplikationen möglich (BÖHMERT, 21 und Mitarbeiter). Nach Angaben dieser Autoren werden Nachblutungen und intrakranielle Drucksteigerung durch Husten, Erbrechen und Würgen Dank der guten antiemetischen und antitussiven Wirkung von DHB bzw. Fentanyl selten beobachtet.

In der Herzchirurgie begegnen wir hauptsächlich Patienten mit verminderter Leistungsfähigkeit des vorgeschädigten Organs, gestörter Haemodynamik, angeborenen oder erworbenen Vitien sowie einem Mißverhältnis von O_2-Bedarf zu O_2-Angebot. Diese Besonderheiten erfordern nach HEITMANN (93)"eine Anaesthesietechnik, die den Operationsstress möglich schadlos verkraften läßt". Stabilität der Herzfunktion selbst bei langdauernden und schweren Manipulationen am Herzen sowie fehlende Myokarddepression machen die NLA für die Herzchirurgie besonders geeignet. Von der erfolgreichen Anwendung der NLA in der Herzchirurgie zeugt umfangreiches Schrifttum: HEITMANN (93), FOX (71), KREUSCHER (133), CORSSEN (35, 36), EUNICKE (62), GRABOW (81), JACOBSON (115) und ZINDLER (236).

Der relativ schmerzfreie, von Gegenregulationsmechanismen ungestört postoperative Verlauf wird besonders von MÜLLER (167) hervorgehoben.

Nicht zuletzt hat die moderne Anaesthesiologie mit zu einer raschen Ausbreitung der Alterschirurgie beigetragen. Während noch bis um 1930 das 50. Lebensjahr als oberste Grenze für operative Eingriffe gesehen wurde, so hat man es nach HAMER (89) heute bei etwa 20 % aller Anaesthesien mit über 70jährigen, in 8 % mit über 80jährigen Patienten zu tun. Die physiologischen Altersveränderungen sowie eine Fülle von

Alterskrankheiten erfordern eine Anaesthesie, die die ohnehin leistungsschwächeren Organe nicht in Anspruch nehmen (MAYRHOFER, 162). Unter Berücksichtigung der eingeschränkten kompensatorischen Regulationsbreite und der verbrauchten Leistungsreserven alter Patienten stellt die NLA eine fast optimale Narkoseform dar. Dieses wird deutlich aus dem umfangreichen Schrifttum, das sich mit dem Besonderheiten, Schwierigkeiten und Therapiemöglichkeiten der Anaesthesie beim alten Menschen beschäftigt: HAMER (89, 87), HENSCHEL (1o2), LAWIN (145), MAYRHOFER (161), SCHORER (2o1).

Im Gegensatz zur Erwachsenenchirurgie hat die Anwendung der NLA im Neugeborenen- und Kindesalter zunächst nur zögernd eingesetzt und keineswegs eine allgemeine Verbreitung gefunden. Die Gründe dafür scheinen weniger die NLA selbst zu betreffen. Wie NIEDERER (171) betont, sind vielmehr Konkurrenzverfahren, wie die Inhalationsnarkose, auf Grund der physiologischen Gegebenheiten beim Kind besonders leistungsfähig und unproblematisch.

Die Anwendung der NLA wird u.a. von SCHWEDER (2o6), BERGMANN (13) und ZINDLER (235) sogar als relativ kontraindiziert und umstritten bezeichnet. Gründe dafür mögen in Schwierigkeiten bei der Dosierung liegen, da keine zuverlässige Beziehung zwischen Alter, Gewicht und Dosis besteht (HENSCHEL, 99, SCHWEDER, 2o6). Allgemein auffällig sind die relativ höheren Dosen von Fentanyl und DHB bei Säuglingen gegenüber Kindern sowie die von Kindern gegenüber Erwachsenen. Andererseits weisen aber - wie WAY (229) feststellte - Neugeborene eine wesentlich stärkere Empfindlichkeit gegen Morphine auf und zeigen - abhängig vom Reifegrad - eine langsamere Elimination von Pharmaka. Auch soll DHB nach BERNASCONIs (16) Ansicht nicht bei kindlichem Gehirnschaden, Epilepsie und Neigung zu zentralen Krämpfen gegeben werden und dort kontraindiziert sein.

MOPURGO ist jedoch der Ansicht, daß extrapyramidale Erscheinungen bei kindlichem Hirnschaden nicht häufiger auftreten (165, 166).

Zahlreiche Berichte beweisen jedoch, daß die NLA unter Berücksichtigung der physiologischen Gegebenheiten und bei modifizierter Technik auch im Kindesalter erfolgreich anwendbar ist (NIEDERER, 171, SONNTAG, 207, BERNASCONI, 16, MOPURGO, 166, KAY, 126). SONNTAG (207), NIEDERER (171) und DEMMEL (46) weisen besonders auf die Vorteile bei der Herz- und Neurochirurgie hin. Nach BERNASCONI (16) ist eine aufmerksame Überwachung der künstlichen Beatmung ausschlaggebend für den Erfolg der Narkose.

Schon 1965 berichteten HENSCHEL (95) sowie BEERHALTER (5) und HUTSCHENREUTER über 300 Operationen in der HNO, die mit NLA durchgeführt wurden. Inzwischen haben zahlreiche Berichte die Eignung des Verfahrens für mittlere und große Eingriffe auf diesem Gebiet bestätigt (BEERHALTER und SEIFEN, 6, HUTSCHENREUTER, 111, PLATH, 179). Besonders nach Eingriffen am Innenohr und dem damit häufig verbundenen Erbrechen erweist sich die NLA allen anderen Narkoseformen überlegen (WEIS, 230). Bei kleineren Eingriffen im Gesichts- und Halsbereich sowie Parotidektomien und Facialisdecompression wird von BEERHALTER und Mitarbeitern (6) auch eine NLA mit endotrachealer Intubation und assistierter Spontanatmung empfohlen.

Als geeignetes Narkoseverfahren wird die NLA auch für die Kieferchirurgie und ausgedehnte plastische Eingriffe beschrieben (BUCHMÜLLER, 27, LENARTZ, 151). Besonders bei intermaxillärer Fixierung und Frakturen, Osteotomien, Spaltverschlüssen und praeprothetischen Eingriffen ist postoperative Sedierung und Verhinderung von Erbrechen oft für den Erfolg der Operation ausschlaggebend. Routinemäßige Anwendung von Lokalanaesthetika mit Vasokonstringenz ist möglich, bringt oft jedoch nicht ausreichende Blutleere

(HUTSCHENREUTER, 111). Der postoperative Bedarf an Analgetica ist geringer als nach anderen Verfahren (ETSCHENBERG, 61).

Auf die Bedeutung der therapeutischen Anaesthesie bei Myocardinfarkt wurde bereits eingegangen. Ebenso erfolgreich wird die NLA auch bei der Behandlung von Patienten mit Volumenmangel bzw. hypovolämischem Schock eingesetzt (GEMPERLE, 79, CORSSEN, 33). Bei der Therapie des Schocks muß zunächst die schockauslösende Ursache berücksichtigt werden. So ist für alle Formen des hypovolämischen Schocks die ausreichende Volumensubstitution die erste therapeutische Maßnahme; beim kardiogenen Schock die Behandlung der Herzinsuffizienz das vorrangige Moment. Hält die sympathicoadrenerge Reaktionslage an und kann eine kompensatorische Vasokonstriktion durch diese Maßnahme nicht beseitigt werden, so muß der Einstrom in das Kapillarbett erzwungen werden. Frühzeitiger Einsatz von Alpha-Rezeptoren-Blockern bei gleichzeitiger weiterer Volumensubstitution ist angezeigt, um irreversible Störungen im Bereich der Mikrozirkulation zu verhindern. Neben seiner Alpha-Rezeptoren blockierenden Wirkung zeichnet sich DHB durch seine psychomotorische Abschirmung und Dämpfung zentraler Reflexe aus. Daneben kann durch Fentanyl zusätzlich die Vasokonstriktion durchbrochen werden, wenn diese durch Schmerz mitbedingt wird.

In der Intensivtherapie kommen die NLA-Pharmaka meist in Form des Kombinationspräparats Thalamonal (2,5 mg DHB, o,o5 mg Fentanyl-Base pro ml) zur Anwendung. Polytraumatisierte, Schwerverbrannte sowie Patienten mit Tetanus und bei maschineller Dauerbeatmung können nach Untersuchungen von SCHORER (2o3) und VOGEL (223) über längere Zeiträume mit erheblichen Dosen behandelt werden. Auch LUTZ (157) und GREIFFHAGEN (83) berichten u.a. über die erfolgreiche Dauerbehandlung mit Thalamonal; nach VOGELs Aussage muß jedoch mit dem Auftreten extrapyramidaler Erscheinungen und Entzugssyndromen nach dem Absetzen gerechnet werden.

3.3.3. Kontraindikationen

Im Vergleich zu den Indikationsgebieten ist das Schrifttum über die Kontraindikationen recht bescheiden.

In den Zusammenfassungen über diesen Komplex unterscheiden die Autoren z.T. zwischen absoluter und relativer Kontraindikation. Zusätzlich werden umstrittene Anwendungsgebiete aufgeführt und solche, bei denen besonders Vorsicht geboten ist (ZINDLER, 235, HAMER, 88, BERGMANN, 13).

Eine eindeutige Aussage zu diesem Thema ist auch wohl nicht zu machen, da es nach ZINDLER (235) "im Einzelfall nicht vorauszusehen ist, ob potentielle Gefahren überhaupt auftreten und in welchem Ausmaß. Es ist schwierig, vorher Nachteile und Vorteile gegeneinander abzuwägen, zumal sie auf verschiedenen Gebieten liegen und verschiedene klinische Wertigkeit haben."

Zusammenfassend lassen sich die Aussagen wie folgt darstellen:

Als absolute Kontraindikationen gelten:

- Fehlen der Intubations- und Beatmungsmöglichkeit
- Ambulante Eingriffe
- Eingriffe in der Geburtshilfe (sectio cesarea)

Abzuraten von der Anwendung ist bei:

- erhöhter Morphintoleranz (Süchtige)
- Parkinson-Patienten und Levo-Dopa-Therapie
- endogenen Depressionen
- Vorbehandlung mit Neuroleptika
- kurzdauernden Eingriffen 3o min.

Als umstrittene Anwendungsgebiete gelten:

- Neugeborene und Säuglinge
- Asthmatiker
- Patienten, die mit gefäßerweiternden Mittel behandelt wurden.

3.3.4 Technik der Neuroleptanalgesie

Die bisherige klinische Erfahrung hat gezeigt, daß die NLA bei richtiger Indikationsstellung, differenzierter und einwandfreier technischer Durchführung eine wertvolle Bereicherung der anaesthesiologischen Praxis darstellt.

Wenn auch die Technik von Anaesthesist zu Anaesthesist leicht variiert, so scheint sich nach den zahlreichen Literaturangaben folgendes Vorgehen allgemein bewährt zu haben.

Prämedikation:

Am Vorabend erhält der Patient ein Durchschlafmittel eventuell kombiniert mit einem Tranquilizer. Für die Prämedikation im engeren Sinne (3/4 bis 1/2 Stunde vor Operationsbeginn) gilt folgendes Grundprinzip:

- Sedierung und vegetative Abschirmung
- Anhebung der Schmerzschwelle
- Vagolyse

Abhängig vom Allgemein- und Körperzustand erhält der Patient eine intramuskuläre Mischspritze von 1 - 2 ml Thalamonal und o,5 - o,75 mg Atropin.

Aus der Reaktion des Patienten auf Thalamonal kann bereits auf die individuelle und daraus resultierende Wirkung der NLA-Substanzen für die Einleitung geschlossen werden.

Einleitung:

Unter ständiger Blutdruck- und Pulskontrolle sowie nach prophylaktischer Auffüllung des Kreislaufs werden unmittelbar nacheinander 15 - 2o mg DHB und o,4 - o,8 mg Fentanyl intravenös gegeben. Nun läßt man den Patienten ein Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis von 75 % zu 25 % bei einem Gesamtflow von 1o l pro Minute atmen. Läßt auf Grund der Fentanylwirkung die Spontanatmung nach, so wird zunächst assistiert, dann kontrolliert beatmet und nach Gabe von ca. 5o mg Succinylcholin intubiert.

Aufrechterhaltung:

Die Beatmung mit dem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 3:1 wird während der gesamten Narkose unter Volumenkontrolle und möglichst unter CO_2-Messung aufrechtgehalten. Bei Bedarf wird mit nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien relaxiert.

Bei Zeichen nachlassender Analgesie, wie Pulsfrequenz- und Blutdruckanstieg, Schwitzen oder Weitwerden der Pupillen erfolgt Nachinjektion von o,o5 - o,2 mg Fentanyl. Eine Nachinjektion von DHB ist selten erforderlich. Sorgfältiger Volumenersatz mit Plasmasubstituten bzw. Blut dienen der gleichbleibend guten Organdurchblutung.

Ausleitung:

In der letzten halben Stunde vor Operationsende sollte möglichst kein Fentanyl und Relaxantien mehr gegeben werden, um die spätere Spontanatmung nicht zu gefährden. Mit der letzten Hautnaht wird das Lachgasgemisch abgestellt und mit reinem Sauerstoff beatmet, um eine Diffusionshypoxie zu vermeiden. Dann wird der Patient zum Atmen aufgefordert und kann bei ausreichender Spontanatmung abgesaugt und extubiert werden. Ist die Atmung noch nicht suffizient, so kann

ein Überhang von Fentanyl (zentrale Atemlähmung) oder von Relaxantien (periphere Atemlähmung) die Ursache sein. Im ersten Fall muß der Patient nachbeatmet oder besser mit Naloxon antagonisiert werden. Im zweiten Fall muß mit Prostigmin antagonisiert werden.

3.3.5 Modifikationen der Neuroleptanalgesie

Trotz der überwiegend positiven Beurteilung der NLA gibt es auch bei diesem Narkoseverfahren eine Reihe von Modifikationen.

Nach LAWIN (148) scheinen drei Faktoren zu diesen methodischen Varianten herausgefordert zu haben:

- die langsame Einleitungsphase der NLA Typ II
- die DHB spezifischen Nebenwirkungen
- der Wunsch nach einer weiteren Verbesserung des Verfahrens.

KREUSCHER (136) führt als weiteren Grund die nicht immer ausreichend tiefe Bewußtlosigkeit an sowie die relative Fentanyl-Resistenz mancher Patienten, bei denen trotz hoher, häufiger Dosen keine ausreichende Analgesie erzeugt werden kann.

Diesen Gründen entsprechend läßt für sich die Modifikationen der NLA auch folgende Unterteilung vornehmen:

1. Verkürzung der Einleitungsphase durch Kombination mit Halothan (HOLDERNESS, 1o7, CHRISTOPH, 3o), Propanidid, (DOENICKE, 51, SCHUMACHER, 2o5, EICHLER, 59), Barbiturat (CHRISTOPH, 3o) und Ketamine (CORSSEN, 37).

2. Ersatz von DHB durch ein Pharmakon, welches die DHB-spezifischen Nebenwirkungen nicht zeigt, z.B. durch Diazepam (BEERHALTER, 6, HUTSCHENREUTER, 133, KALFF, 121,

BERNHOFF, 17, LOERS, 152) oder Flunitrazepam (STOVNER, 214, KURKA, 14o).

3. Kombination von DHB mit Ketaminen (FOLDES, 69)

4. Prinzipielle Varianten der NLA

- NLA als Narkosebasis kombiniert mit Fluothan (STOFFREGEN, 211)
- NLA-Infusionsmethode nach STOFFREGEN (212)
- Thalamonaltropfhmethode (LAWIN, 147, ZINDLER, 237)
- Neuroleptanalgesie mit Diazepam und Morphin (EISENBERG, 6o)
- Neuroleptananaesthesie nach FOLDES (68) in Spontanatmung
- NLA kombiniert mit Lokalanaesthetika in Spontanatmung (CHRISTOV, 31, SCHARA, 195)
- "Analgetische Anaesthesie" - als reine Fentanylnarkose in hoher Dosierung (FREYE, 72).

Auf die einzelnen Methoden soll hier nicht weiter eingegangen werden, ebenso soll dahingestellt bleiben, ob sie alle eine sinnvolle Bereicherung für die anaesthesiologische Praxis darstellen.

4 DIAZEPAMKOMBINATIONSNARKOSE

Die Diazepamkombinationsnarkose - in Anlehnung an HUTSCHENREUTER und BEERHALTER (113) im folgenden als VKN bezeichnet - stellt eine methodische Variante der NLA dar, die sich in einigen chirurgischen Bereichen durchsetzen konnte.

Der Ersatz von DHB durch Diazepam bei sonst unveränderter Technik wurde 1967 von HUTSCHENREUTER und BEERHALTER (113) eingeführt und klinisch erprobt.

Grund für diesen Austausch waren nach HUTSCHENREUTER Hinweise über vermehrte kapilläre Blutungen bei der NLA. Diese machten sich vor allem bei Eingriffen im Bereich der Nebenhöhlen, des Mittel- und Innenohres sowie bei plastischen Operationen störend bemerkbar. Selbst die Lokalapplikation von Adrenalin konnte kein befriedigend blutleeres Operationsgebiet schaffen. Verantwortlich für die Aufhebung der vasokonstriktorischen Wirkung des Adrenalins sowie für die vermehrten Blutungen schien nach Ansicht der Autoren die Alpha-Rezeptoren blockierenden Eigenschaften des DHB zu sein. KREUSCHER (136) nennt noch einen anderen Grund, der in einigen Fällen den Ersatz von DHB nötig erscheinen ließ: der langanhaltende neuroleptische Effekt, der bei den Patienten Schläfrigkeit, Benommenheit, Apathie und orthostatische Kreislaufstörungen hinterläßt.

Mit dem Diazepam war 1961 ein Tranquilizer entwickelt worden, der zunächst als Psychosedativum bei Angst- und Zwangsneurosen, Organ- und Psychoneurosen, Depressionen und vegetativen Dysregulationen Anwendung fand (Documenta Roche, 1o4). Wegen seiner anxilytischen und sedativen Wirkung wurde Diazepam in den folgenden Jahren verstärkt auch zur Prämedikation eingesetzt. BROSS (24), LUTZ (156), MARRUBINI (159) und TORNETTA (219) berichteten 1965/66 unabhängig voneinander über die besondere Eignung zur medikamentösen Operationsvorbereitung sowie über seine gute Verträglichkeit.

Damit schien der Einsatz von Diazepam zur Narkoseeinleitung und -aufrechthaltung möglich und bot sich zum Austausch von DHB an (STOVNER, 213).

4.1 Pharmakologisches Wirkungsprofil von Diazepam

Diazepam, ein Psychopharmakon aus der Reihe der Benzodiazepine, wurde 1961 von STERNBACH und REEDER synthetisiert und unter dem Namen Valium in den Handel gebracht.

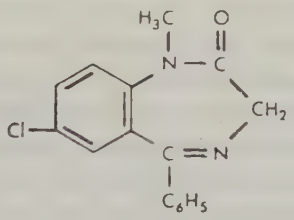

Abb. 5: Strukturformel von Diazepam

Die Wirkung von Diazepam beruht auf seinem Angriffspunkt im limbischen System. Durch seine spezielle Affinität zum Hippocampus, Nucleus amygalae und septum pellucidum kommt es zu einer Dämpfung emotioneller Reaktionen, Angst- und Spannungszustände werden beseitigt, Erregung und Reizbarkeit werden gemindert (RANDALL, 186, HOFFMANN-LaRoche-Documentation, 1o4).

Erst relativ hohe Dosen und deren schnelle Verabfolgung wirken auch auf corticale Zentren dämpfend. Es resultiert ein leichter bis tiefer Schlaf, der dosisabhängig bis zu mehreren Stunden dauern kann. Eine anterograde Amnesie schließt sich diesem Schlaf an. CLARKE (32) vermutet auf Grund einer Studie, daß sich die Amnesie "nicht durch Beeinflussung der Wiedererinnerung, sondern infolge Beeinflussung der Einlagerungs- oder Konsilidationsprozesse" ergibt.

Diazepam setzt weiterhin die spinalen Reflexe herab, wodurch es zur Reduzierung der motorischen Aktivität und zur Entspannung der quergestreiften Skelettmuskulatur kommt.

Einen analgetischen Effekt hat Diazepam nicht; es gewährt jedoch einen sicheren neurovegetativen Schutz und eine Dämpfung des Parasympatikotonus (RANDALL, 186, PÖLDINGER, 18o).

Innerhalb der Kreislaufzeit kommt es bei intravenöser Injektion zu einer maximalen Anreicherung in den Formationen des ZNS, da die Blut-Hirnschranke rasch durchdrungen wird und eine hohe Lipidlöslichkeit besteht. Diazepam wird in der Leber zu weniger wirksamen Metaboliten wie Desmethyldiazepam und Oxazepam umgebaut und zu einem hohen Prozentsatz mit Glucuronsäure gekoppelt mit dem Harn und Stuhl ausgeschieden. Die Halbwertszeit für die Metaboliten wird mit 23 - 42 Stunden angegeben (Documenta Roche, 1o5). Die Toxizität von Diazepam wird von RANDALL (185) als sehr gering bezeichnet. Selbst bei hoher langdauernder Dosierung von 1o bis 4o mg/Kg-Körpergewicht über mehrere Monate hinweg konnten im Tierversuch keine Störungen der Leberfunktion nachgewiesen werden (RANDALL, 185). Auch Untersuchungen von STUART, BROWN und DUNDEE (215) ergaben keine Anzeichen für eine Leberfunktionsstörung: 24 Stunden nach einer Anaesthesie mit Diazepam zeigten Serumbilirubin, Cholinesterase und Transaminasen keine entschiedenen Abweichungen von der Norm.

PÖLDINGER (18o) und SCHMIDT (199) konnten diese Ergebnisse bestätigen; sie fanden daneben auch keine Beeinflussung des Nierenparenchyms.

HUTSCHENREUTER und VOSS (112) bevorzugen Diazepam sogar zur Prämedikation und Narkoseführung bei Ikteruspatienten und selbst im Coma hepaticum.

Im Bereich der täglichen oralen Dosen wurden keine Reaktionen seitens der Atmung, des Herzkreislaufsystems sowie des

Blutdrucks beobachtet. Nach hohen i.v. gegebenen Diazepam-Dosen wird von einigen Autoren ein leichter Blutdruckabfall beschrieben (LAEPPLE, 142, MÖRSDORF, 164, RANDALL, 184). KATZ (125) konnte dieses bei einer Untersuchung an 12 gesunden Patienten jedoch nicht bestätigen; er beschreibt ausbleibende Blutdrucksenkung und fehlende cardiovasculäre Depressionen. Dieser Befund wird ergänzt durch DANNEMANNs Angaben (39), der unter Anaesthesiebedingungen auch keine nennenswerten Blutdruckveränderungen sah. Bemerkenswert ist nach seiner Aussage jedoch eine signifikante Frequenzsteigerung, die zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens führt. RANDALL et al. (184) konnten mäßige Bradicardie und Hypertension bei höheren Diazepamgaben beobachten. Hinzu kam eine Senkung des Atemminutenvolumens bei gleichzeitiger Frequenzsteigerung. DAHLEN (38) beschrieb ebenfalls eine respiratorische Dämpfung mit Erhöhung des CO2-Partialdrucks im arteriellen Blut, selbst wenn die eigentliche psychosedative Wirkung ausblieb. Nach MASPOLI (16o) geht von Diazepam unter Anaesthesiebedingungen eine muskulärbedingte Atemhemmung aus, die aber nur dann zur Apnoe führt, wenn zur Prämedikation atemdepressive Pharmaka verabreicht wurden.

Sämtliche Untersuchungen am Tier und Menschen ergaben eine ausgeprägte Dilatation der Herzkranzgefäße. IKRAN et al. (114) konnten nachweisen, daß der Koronarfluß verstärkt wird und daß diese Wirkung bei Patienten mit Koronarinsuffiziens sehr viel ausgeprägter ist als bei Gesunden. Vergleichende Untersuchungen mit anderen Pharmaka (Thiopental, Propanidid, Ketamin, Pentatocin), die für die Narkoseeinleitung oder im Rahmen der NLA häufig verwendet werden, zeigen, daß Diazepam den Blutdruck und Herzfrequenz in deutlich geringeren Grade beeinflußt (LAEPPLE und ROTHLIN, 142).

Bei gleichzeitiger Gabe zentral wirkender Pharmaka (Neuroleptika, Tranquilizer, Hypnotika, Analgetika) kann Diazepam - besonders bei parenteraler Applikation - den sedativen Effekt dieser Präparate deutlich verstärken.

LUTZ (156) wies 1966 darauf hin, daß nach Prämedikation mit Diazepam die zur Narkoseeinleitung benötigte Barbituratdosis um 1/5 gegenüber einer Vergleichsgruppe reduziert war.

Wie die Wirkungsweise von Diazepam zeigt, ruft es im Gegensatz zu den Neuroleptica keine Neurolepsie hervor, sondern wirkt je nach Dosis sedierend, schlafauslösend bis narkotisch. Die Bezeichnung "NLA-Methode" scheint daher für die VKN eigentlich nicht zulässig; da sie jedoch aus der NLA entstanden ist und im wesentlichen deren Technik beinhaltet, wird sie gemeinhin zu den Variationen der NLA gerechnet.

Zahlreiche klinische Erfahrungen haben gezeigt, daß die VKN dort, wo die Alpha-Rezeptoren blockierende Wirkung des DHB nicht erforderlich ist (z.B. Patienten im Schock), der klassischen NLA vielfach überlegen ist (LOERS, 153, LANDAUER, 143, HUTSCHENREUTER und VOSS, 112).

4.2 Literaturübersicht der klinischen Ergebnisse

Unter Anaesthesiebedingungen ergibt sich für die VKN folgendes Bild aus der Literatur:

BEERHALTER und Mitarbeiter (6) stellten fest, daß der intraoperative Blutverlust bei Kieferhöhlenoperationen durch die VKN um 35 % reduziert war und eine durch Adrenalin befriedigende Blutleere erreicht werden konnte. Diese Autoren beobachteten weiterhin einen leichten intraoperativen Abfall des Standard - Bicarbonats, der aber ihrer Meinung nach auf eine operationsbedingte Gewebstraumatisierung zurückzuführen war. Anhaltspunkte für eine behandlungsbedürftige metabolische oder respiratorische Azidose waren nicht gegeben.

HUTSCHENREUTERs Angaben zufolge traten bei der VKN leichte Bradycardien in der gleichen Häufigkeit auf, wie bei der NLA. Puls- und Blutdruck waren auch nach Angaben von DANNEMANN (39) und LOERS (153) sowohl während der Einleitung, als auch

intraoperativ unauffällig. Zu ähnlichen Befunden gelangten auch BERNHOFF und Mitarbeiter (17); in einer interessanten Untersuchung verglichen sie drei Narkoseverfahren (DHB, Esucos und Diazepam jeweils kombiniert mit Fentanyl) bezüglich ihres Blutdruckverhaltens, Narkosetiefe, postoperativem Befinden und subjektiver Erfahrungen.

LOERS (153) berichtete über eine verkürzte Relaxantienwirkung und einem dementsprechend höheren Bedarf im Vergleich zu Barbiturat-Halothan-Narkosen. Diese Beobachtung steht jedoch im Gegensatz zu Aussagen LAEPPLEs (142) und HUTSCHENREUTERs (113), daß unter Diazepam der Relaxantienverbrauch um bis zu 1o % verringert sei. Er führt diese verkürzte Wirkung auf den cholinergen Effekt des Fentanyls zurück.

Angaben darüber, ob auch der Fentanyl-Verbrauch gegenüber der NLA reduziert war, finden sich in der Literatur nicht. Den Dosierungsangaben HUTSCHENREUTERs (113) und LOERS (153) war allerdings zu entnehmen, daß Einleitungs- und Erhaltungsdosis von Fentanyl unter den Werten liegen, die HENSCHEL für die NLA angegeben hat.

Als wesentliche Vorteile der VKN gegenüber der NLA-Standardmethode führt HUTSCHENREUTER an:

- Blutungsverminderung im Operationsgebiet als Folge voller Wirkung des lokal angewandten Adrenalins.
- anwendbar auch bei Patienten mit Asthma bronchiale und zentraler Krampfneigung sowie nach vorheriger Dauertherapie mit Antihypertensiva.
- extrapyramidal verursachte Muskelrigidität ist nicht zu erwarten.

4.3 Technik der Diazepamkombinationsnarkose

Wie aus Abb. 6 zu entnehmen ist, zeigt die VKN keine wesentlichen Unterschiede zur NLA-Standardmethode. Bei der VKN wird jedoch bei der Einleitung nicht zügig gespritzt, sondern auf langsame Injektion Wert gelegt.

Prämedikation:

abends:	Diazepam 1o - 3o mg i.m.
9o min. vor der Operation:	Diazepam 1o - 3o mg i.m.
3o min. vor der Operation:	Atropin o,5 mg i.m.

Einleitung:	Diazepam 5 - 2o mg langsam i.v.
	o2-Gabe über Maske
	Fentanyl o,2 - o,4 mg langsam i.v.
	N2o + o2 3:1
	Succinylcholin-Gabe und Intubation

Narkosefortführung:	Fentanyl o,o5 - o,1 mg
	Diazepam 5 - 1o mg bei Bedarf
	Alloferin, kontrollierte Beatmung

Abb. 6: nach HUTSCHENREUTER und BEERHALTER (1969)

5 ATARANALGESIE (ROHYPNOL-KOMBINATIONSNARKOSE)

Auf der Suche nach weiteren Pharmakakombinationen, welche sich für die Anaesthesie möglichst sinnvoll ergänzen, bot sich Ende der 6oer Jahre ein neues Derivat der Benodiazepin-Reihe an: Flunitrazepam (Rohypnol, Ro-5-42oo). Es wurde zunächst als Muskelrelaxans und Antikonvulsivum bei verschiedenen Formen der Epilepsie in Tagesdosen bis zu 12 mg angewandt. Wegen der starken Nebenwirkungen, wie Somnolenz und Benommenheit, mußte dieses Anwendungsgebiet bald wieder verlassen werden (WICKSTRØM, 232, LECRON, 149, OCHS, 175). Die stark schlaffördernden Eigenschaften ließen Flunitrazepam jedoch für die Prämedikation und Narkoseeinleitung geeignet erscheinen.

Ro 05-4200
Flunitrazepam
(ROHYPNOL)

Abb. 7: Strukturformel von Flunitrazepam

5.1 Pharmakologisches Wirkungsprofil

Flunitrazepam (Ro) besitzt im Prinzip alle Wirkungsqualitäten, die die Gruppe der Benzodiazepine auszeichnet: anxiolytische, antikonvulsive, muskelrelaxierende und zentraldämpfende, sedativ-hypnotische Effekte.

Darüber hinaus erzeugt es nach HAEFLY (85) eine deutliche Amnesie und zeigt - obwohl selbst nicht analgetisch wirkend - eine Verstärkung zentral depressiver Pharmaka. In diesem Zusammenhang konnten STUMPF et al. (216) in einer Untersuchung über die Wirkung zentral-dämpfender Pharmaka auf die Lachgas-Narkose eine bestätigende Aussage machen:

Benzodiazepine, wie Diazepam und verstärkt noch Nitrazepam und Flunitrazepam, zeigen eine deutlich größere Verstärkung der N2O-Wirkung als Neuroleptica und Barbiturate. Daneben war auffallend, daß Morphin-Fentanyl auch in toxischen Dosen keine Verstärkung ergab.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen stehen die Erfahrungen KURKAs (14o): Im Rahmen der Einleitung einer Lachgas-Narkose konnte er zeigen, daß im Durchschnitt 8,28 ml Thalamonal durch 1,6 mg Flunitrazepam ersetzt werden können.

Die Ursache dieser Wirkungsverstärkung ist im einzelnen noch ungeklärt. HAEFELY (85) vermutet eine Wechselwirkung schwankend zwischen reiner Addition mit Barbituraten, möglicher Potenzierung mit Lachgas und qualitativ neuartiger Wirkung mit Analgetica. STUMPF (216) weist jedoch darauf hin, daß ZIPF und HAMACHER bei den meisten in der Anaesthesie verwendeten Substanzen nur einfache additive Wirkung feststellten.

5.2 Literaturübersicht der klinischen Ergebnisse

Im Tierversuch erwies sich Flunitrazepam als das wirksamste aller bisher bekannten Substanzen seiner Stoffklasse (HAEFELY, 85). Es hat nach STOVNER (213) einen stärkeren hypnotischen Effekt als Diazepam, zeigt jedoch geringere muskelrelaxierende Wirkung. Im Vergleich zu anderen Schlafmitteln bestätigte sich, daß Flunitrazepam hinsichtlich der Ein- und Durchschlafzeit, der Schlaftiefe und -qualität anderen Mitteln signifikant überlegen ist.

Nebenwirkungen, die sich in einem mäßigen Hangover mit Schwindel beim Aufstehen äußerten, waren vermindert und traten seltener auf (WICKSTRØM, 232, OCHS, 175, SAMEC, 194).

Im Rahmen einer therapeutischen Langzeitbehandlung konnte SAMEC (194) keine Anzeichen für eine psychische oder physische Abhängigkeit oder Auftreten von Abstinenzerscheinungen beobachten.

Die akute, chronische und fetale Toxizität mit außerordentlich großer therapeutischer Breite (LD_{50} (Maus) 2000 mg/kg) ergibt nach WENDT (231) ein günstiges Bild. Die Ausscheidung erfolgt zu 80 % über die Niere, zum kleinen Teil im Stuhl. Die wichtigsten Metaboliten beim Menschen sind N-Desmethyl- und 7-Aminoderivat. Die Halbwertszeit der unveränderten Substanz beträgt nach oraler und intravenöser Gabe ca. 19 Stunden (WENDT, 231).

Verträglichkeitsprüfungen beim Menschen ergaben keine Veränderungen der Leberfunktion und des Blutbildes. Selbst nach hoher Dosierung über mehrere Wochen hinweg blieben Reststickstoff, Cholesterin sowie alkalische Phosphatase unbeeinflußt.

Dennoch weist VONTIN (227) darauf hin, daß es in der Literatur Hinweise gibt, daß Benzodiazepine an einer intra-

hepatischen Cholestase beteiligt sein können. Hohe Dosen sollten daher vermieden werden, was ihre Anwendung zur Narkose in Kombination mit einem Analgetikum empfehlenswert erscheinen läßt.

Der hämodynamische Effekt von Flunitrazepam unter Anaesthesiebedingungen wird allgemein als minimal bezeichnet. Je nach Art der Praemedikation und der Einleitungsdosis kommt es zu leichten Schwankungen von Blutdruck und Puls, die aber nicht signifikant sind und von allen Autoren für unbedenklich gehalten werden (KURKA, 14o, DeCASTRO, 44, NIESSNER, 172, KORTILLA 131). HALDEMANN (86) beschrieb nach i.v.-Injektion von 2 mg Flunitrazepam zur Prämedikation einen Abfall des arteriellen Mitteldrucks um 7 % und eine Verminderung des Herzzeitvolumens um 9 % bei unveränderter Herzfrequenz. Nach zusätzlicher Gabe von 2 mg Flunitrazepam zur Narkose nahm das HZV lediglich um weitere 6 %, der AMD um 5,7 % ab, während die Herzfrequenz von 78 auf 8o/min. stieg. Ähnliche geringfügige Veränderungen wurden auch von KORTILLA (131), KURKA (14o)und VONTIN (225) beobachtet. Ursache der Abnahme des HZV ist nach VONTIN (221) eine Anpassung des Herzens an eine veränderte Stoffwechsellage bei starker Sedierung und läßt sich als nutritive Anpassung des Kreislaufs deuten. Auch der Einfluß von Flunitrazepam auf die Atmung wird von den Autoren annähernd gleich beurteilt. Wie respirographische Aufzeichnungen durch BENKE und Mitarbeiter (7) zeigen, kommt es nach langsamer i.v.-Gabe von o,o3 mg/kg KG zu mehrfachen Perioden von Hypo- und Hyperventilationserscheinungen. Die Atemzugs- und Atemminutenvolumina sind reduziert, während die Frequenz unverändert bleibt. Nach ca. 1o Minuten folgt dann eine ruhige rhythmische Schlafatmung.

Mäßige respiratorische Depression nach Flunitrazepam-Gaben wurden auch von DIECKMANN (48), LECRON (149) und VONTIN (226) festgestellt. Ob diese geringe Atemhemmung überwiegend muskulär - wie bei Diazepam - oder zentral bedingt

wird, ist zur Zeit noch ungeklärt. Ausmaß, Dauer und Eigenschaften der Atemdepression sind jedoch nach Ansicht von DIECKMANN (48), BENKE (7) und VONTIN (226) von der Injektionsgeschwindigkeit und der verabreichten Dosis abhängig. Bei langsamer Injektion sieht VONTIN "praktisch keine Atemdepression".

Blutgasanalytische Untersuchungen durch die letztgenannten Autoren ergaben einen signifikanten Abfall des pH-Werts, einen Anstieg des CO2-Partialdrucks sowie eine Verminderung des O2-Partialdrucks. Die niedrigsten bzw. höchsten Werte wurden jeweils nach 6 - 8 Min. verzeichnet. - Die Veränderungen von pH, PO2 und PCO_2 waren bei gesunden Patienten jedoch nie so ausgeprägt, daß eine Beatmung erforderlich gewesen wäre. Auch bei großen Operationen mit Relaxation und kontrollierter Beatmung näherten sich die Blutgaswerte ca. 8o Minuten nach i.v.-Injektion wieder ihren Ausgangswerten (DIECKMANN, 48).

Auch unter Kurznarkosen bei Risikopatienten kommt es bei i.v.-Gabe von o,5 - 1 mg Flunitrazepam in Verbindung mit Lachgas zu keiner bedeutenden Beeinträchtigung der Atmung und des Kreislaufs (DIECKMANN, 48). Diese Aussage konnte von NIESSNER (172) bestätigt werden, der Flunitrazepam zur Einleitung bei Risikopatienten in der Unfallchirurgie einsetzte.

5.3 Prämedikation mit Flunitrazepam

Auf die Bedeutung von Flunitrazepam für die Prämedikation am Vorabend und vor dem Eingriff haben u.a. ALLGEIER (2), KAMMER (122) und VONTIN (225) hingewiesen: Ihre Angaben werden im folgenden wiedergegeben.

Die individuell verschiedene Empfindlichkeit auf Narkosemittel ist hauptsächlich in unterschiedlicher Stoffwechselaktivität begründet. Erhöhte Stoffwechsellage, wie sie bei

Fieber, Angst, motorischer Unruhe, nervösen Spannungen und Schmerzen vorliegt, bedingt eine erhöhte Reflexerregbarkeit und damit eine stärkere Resistenz gegen Anaesthetika. Unter diesen Voraussetzungen können minimale Anaesthetikamengen nur schlechte Operationsbedingungen zeigen.

Zweck der Prämedikation muß im weitesten Sinne also die Senkung der Stoffwechselaktivität durch Senkung des Muskeltonus und eine allgemeine Entspannung sein. Psychische und physische Entspannung wirken sich daher ungemein kräftesparend aus - ein Effekt, der sich in Schonung von Herz, Kreislauf und Atmung ausdrückt und vom Patienten als angenehm empfunden wird. Unter diesem Gesichtspunkt hat sich Flunitrazepam als sehr wirksam erwiesen. Die Patienten schlafen nach i.v.-Gabe von 1 - 2 mg Flunitrazepam rasch ein, sind jedoch leicht erweckbar, sofort kooperativ und reaktionsfähig. An Schlafunterbrechungen erinnern sie sich selten, obwohl die Fähigkeit zur Wahrnehmung vorhanden ist (Amnesie). Nach dem Erwachen fühlen sie sich frisch; Übelkeit und Erbrechen sowie Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf treten bei langsamer Injektion nie auf.

5.4 Prinzipien der Flunitrazepam-Kombinationsnarkose

Ebenso wie nach der Einführung von Diazepam in die klinische Anaesthesiologie begannen Anfang der 7oer Jahre einige Anaesthesisten Kombinationen des neuen Mittels Flunitrazepam mit den Mitteln der NLA auszutesten.

Auf dem 5. Weltkongress für Anaesthesiologie stellte DeCASTRO (44) 1972 in Abwandlung der NLA die Atar-Analgesie vor; eine Kombination des Ataraktikum Flunitrazepam mit einem starkwirkenden Analgetikum oder einem Allgemeinanaesthetikum (Ketamine) sowie mit Muskelrelaxantien und künstlicher Beatmung. Die halluzinatorischen, blutdruck- und pulserhöhenden Nebenwirkungen von Ketamin als Mononarkotikum wurden bei Kombination mit Flunitrazepam von DeCASTRO nicht mehr beobachtet.

VEGA berichtete 1972 ebenfalls über eine Kombinationsmöglichkeit: er verwendete Flunitrazepam sowohl zu Einleitung als auch in Kombination mit Procain oder Halothan zur Aufrechterhaltung der Narkose.

LECRON und Mitarbeiter (149) kombinierten Flunitrazepam wiederum mit Fentanyl. Sie wiesen auf den Synergismus der beiden Pharmaka hin und beschrieben eine deutliche Dosisreduzierung von Fentanyl bei der Narkose. Nach ihren Angaben bewirkten 1 - 2 mg Flunitrazepam und o,1 - o,2 mg Fentanyl zur Einleitung beim Erwachsenen eine chirurgische Anaesthesie und erlaubten nach Intubation den Operationsbeginn.

In neuerer Zeit beschrieben KURKA (14o) und STOVNER (214) die Technik der kombinierten "Rohypnol-Lachgas-Narkose": Nach Prämedikation mit DHB und Atropin wird mit 2,o - o,5 mg "Rohypnol" i.v. eingeleitet und Maskenbeatmung mit N2O und O2 durchgeführt. Sobald die Pupillen eng sind, erfolgt nach Succinylcholin-Gabe die Intubation. Zur Fortführung der Narkose wird außer einem Lachgas-Sauerstoffgemisch und Muskelrelaxantien kein anderes Narkosemittel verwendet. Als Voraussetzung für den Erfolg dieser Methode gilt nach KURKA eine sorgfältige Operationsvorbereitung. Am geeignetsten erscheint ihm Thalamonal und Atropin.

Grundsätzlich ähnlich ist das "Rohypnol-Lachgas-Verfahren", das von MARTI (158) beschrieben wird. Hier erhalten die Patienten schon am Vorabend 2 mg Flunitrazepam per os; 45 Minuten vor Narkosebeginn wird zur Prämedikation 2 mg Rohypnol und o,5 mg Atropin sowie je nach Wachheitsgrad bis zu 2 mg Rohypnol i.v. zur Einleitung gegeben. Durch diese Art der Prämedikation erhöht sich die Gesamtdosis von Flunitrazepam erheblich. Wegen der damit verbundenen starken postoperativen Immobilisation wird diese Methode von einigen Autoren trotz der ausgezeichneten Wirkung zugunsten der Thalamonal-Prämedikation abgelehnt (URDINOVIC, 222, KURKA, 14o).

Aufgrund klinischer Beobachtungen an 4ooo Patienten bezeichnet nach RADAKOVIC (183) "Flunitrazepam" als Hauptnarkotikum in Kombination mit einem Analgetikum (z.B. Fentanyl, Pentazocin, Tilidin) als ausgezeichnetes Mittel für alle Eingriffe der Chirurgie. Der Flunitrazepam-Verbrauch liegt nach diesem Autor bei durchschnittlich 1,5 mg pro Patient. Die Steuerbarkeit dieser Narkose wird als gut und vergleichbar mit der Inhalationsnarkose bezeichnet. Diese für eine Injektionsnarkose überraschende Aussage wird von RADAKOVIC mit folgender Hypothese begründet:

Die hypnotische Wirkung von Flunitrazepam allein ist nur kurz und beträgt 1o bis 15 Minuten; seine schlafanstoßende sowie die potenzierende Wirkung auf Analgetika und Hypnotika ist jedoch stark und anhaltend. Auf diese Weise wird das schwache Hypnotikum Lachgas zu einem potenten Mittel aufgewertet, und die Steuerbarkeit ist identisch der der Lachgasnarkose.

Klinische Ergebnisse mit Flunitrazepam unter künstlicher Beatmung werden auch von VONTIN, HELLER und SCHORER (227) mitgeteilt. Diese Autoren kombinierten Flunitrazepam jeweils mit den Analgetika Fentanyl und Pentazocin und mit Ketamin. Bei allen Kombinationen wurden zusätzlich Lachgas-Sauerstoff und Relaxantien gegeben. Untersuchungen des Säure-Basen-Haushalts zeigten dabei die günstigste Kombination: Wenn sich auch alle drei Methoden als ausgesprochen günstig erwiesen, so zeigte die Gruppe unter Flunitrazepam-Ketamin dennoch die geringsten postoperativen Veränderungen. Besonders deutliche Unterschiede ergaben Messungen der prä- und postoperativen PO2-Werte: Hier fiel der Wert bei der Flunitrazepam-Ketamingruppe um nur o,23 % gegenüber 18 % bei der Flunitrazepam-Pentazoc in- bzw. 15,5 % bei der Flunitrazepam-Fentanylgruppe.

Postoperative Messungen von pH-, PCO2- und Basen-Exzeß-Veränderungen wiesen für die erste Gruppe ebenfalls die geringsten Abweichungen vom präoperativen Wert auf.

Damit kommt nach Ansicht der Autoren die Kombination Flunitrazepam-Ketamin der Anaesthesieforderung nach einer möglichst geringen Veränderung der vitalen Funktionen am nächsten.

Als Erweiterung des Anaesthesiespektrums zwischen Lokal- und Allgemeinanaesthesie mit künstlicher Beatmung werden von VONTIN (227) Formen der Ataranalgesie mit Spontanatmung beschrieben, die erwähnenswert scheinen:

Aus den speziellen Bedürfnissen der Hals-Nasen- und Ohren-Heilkunde und der Kiefer- und Gesichtschirurgie entwickelte sich zunächst die Analgosedierung (BROCKMÜLLER, 23). Diese Kombination eines Tranquilizer oder Sedativums mit einem Analgetikum konnte die bis dahin übliche Epontol-Kurznarkose zur Applikation von schmerzhaften Lokal- und Leitungsanaesthesien ersetzen.

Spontanatmung, Ansprechbarkeit, motorische, sensorische und vegetative Dämpfung verbunden mit einer Lokalanaesthesie sind die Kennzeichen der Analgosedierung. Die Kombination von Diazepam und Pentazocin (Fortral (R)) sowie Prämedikation mit Thalamonal und Atropin hat sich für die Analgosedierung als Methode der Wahl herausgestellt (VONTIN, 228).

Eine Weiterentwicklung der Analgosedierung durch Verwendung des stärker wirkenden Flunitrazepam in Kombination mit Pentazocin stellt die Analgosedierung in Spontanatmung dar. Für Eingriffe bis zu einer Stunde eignet sich dieses Verfahren und ist besonders dann von Vorteil, wenn der Patient aus Angst vor der Operation auf einer Vollnarkose besteht. Als günstig hat sich nach VONTIN (227) auch folgendes Vorgehen bewährt: Langsame Injektion von Flunitrazepam (o,2 mg in 2o Sek.) dabei Dosierung nach Wirkungseintritt und Gabe von o,3 - 1 mg Ketamin/Kg Körpergewicht. Die Spontanatmung bleibt dabei bestehen; sie kann mit Lachgas-Sauerstoffinsufflation unterstützt werden. Diese Art der Ataranalgesie

eignet sich besonders da, wo sich die Analgosedierung als unzureichend erweist.

Nach VONTINs Meinung können durch die Anwendung einer der denkbaren Formen der Ataranalgesie (siehe Abb. 8) die Gefahren der Narkose weiter vermindert werden und herkömmliche Verfahren ersetzt werden.

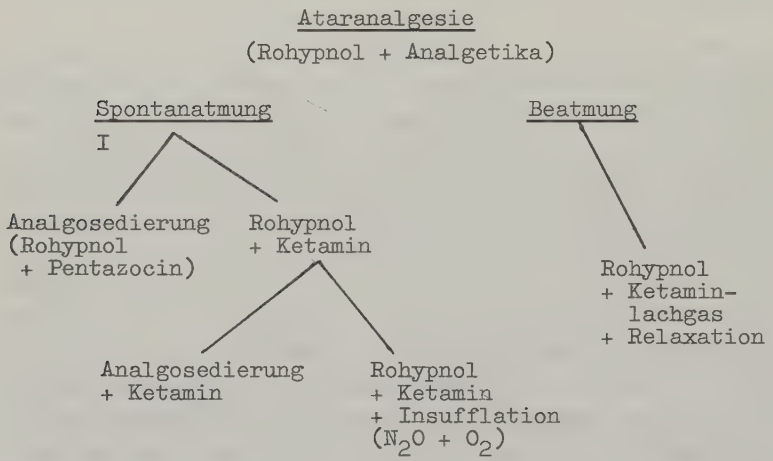

Abb. 8: nach VONTIN (227)

II.

Eigene Untersuchungsergebnisse

6 MATERIAL UND METHODIK

6.1 Krankengut

In den chirurgischen Abteilungen der Kliniken für ZMK und HNO in Tübingen wurden seit 1971 hauptsächlich Narkosen mit Halothan-Lachgas, Epontol, Ketanest, Trapanal und Somsamit sowie die NLA, die VKN und die Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose (Ro-Fe) durchgeführt.

Zur Auswertung der Protokolle wurden nur die Jahrgänge 1971/73/74 berücksichtigt, da in dieser Zeit die Narkoseführung der Leitung zweier Anaesthesisten unterstand.

	NLA	VKN	RoFe	Haloth.	Epont.	Ketan.	Sonst.	Gesamt
HNO 1.1. - 31.12.71	-	284	-	1895	74	173	58	2484
ZMK 1.1. - 31.12.73	264	148	-	278	9	264	4o	1oo3
ZMK 1.1. - 31.12.74	-	37o	14o	12	2	41o	1o1	1o35
Gesamt	264	8o2	14o	2185	85	847	199	4522

Tab. 1:

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der Narkosearten in den angegebenen Jahren. Als "Sonstige" wurden Verfahren bezeichnet, die nur in geringer Anzahl auftraten (Trapanal, Somsamit, Thalamonal).

6.2 Methodik

Für jeden in NLA, VKN und RoFe operierten Patienten der angegebenen Jahre wurde ein Erhebungsbogen angefertigt und bestimmte Daten anhand der Narkoseprotokolle erfaßt.

Folgende Daten wurden auf den Erhebungsbogen festgehalten:

1. Narkoseverfahren Gruppe A = NLA
   Gruppe B = VKN
   Gruppe C = RoFe
2. Narkosetag und -jahr
3. Geburtsdatum
4. Alter z.Z. der Narkose (errechnet aus 2. und 3.)
5. Gewicht
6. Operationsdauer in Minuten
7. Narkosedauer in Minuten
8. Einleitungsdosis Fentanyl
9. Erhaltungsdosis Fentanyl
10. Gesamtdosis Fentanyl (errechnet aus 8. und 9.)
11. Operationsart unterteilt in
    - Traumatologie
    - Tumorchirurgie
    - Spaltschirurgie
    - Plastische Chirurgie
    - NNH Chirurgie
    - Präprothet. Chirurgie
    - Dento-alveoläre Chirurgie
    - Sonstige Eingriffe
12. Dosis DHB, Diazepam, Flunitrazepam

Weitere Daten, wie Risikogruppe, Relaxantienverbrauch und Operateur wurden zunächst mit aufgenommen, erwiesen sich jedoch später aus verschiedenen Gründen als nicht auswertbar und sollen daher unberücksichtigt bleiben.

Aus methodischen Gründen erfolgte eine Aufteilung des Patientenguts in 4 Altersgruppen:

Altersgruppe I Kinder bis 15 Jahren
Altersgruppe II Jugendliche und junge Erwachsene ≤15 - 25 Jahren
Altersgruppe III Erwachsene 25 - 6o Jahren
Altersgruppe IV ältere Erwachsene und Greise ≤6o Jahren

Im Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen wurden die registrierten Daten auf Lochkarten übertragen. Die Lochkarte als Informationsträger bietet den Vorteil der maschinellen Bearbeitung.

Mit Hilfe eines programmierbaren Tischrechners wurden zunächst innerhalb der 4 Altersgruppen arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler folgender Daten errechnet: Alter (Jahre), Gewicht (kg), OP-Dauer (min), Narkosedauer (min), Einleitungsdosis Fentanyl (mg), Gesamtdosis Fentanyl/Narkosezeit (mg/min), Gesamtdosis Fentanyl/Narkosezeit/Körpergewicht (mg/min/kg), DHB bzw. Diazepam- bzw. Flunitrazepam-Dosis (mg).

Für die statistische Auswertung der Fentanyldosen wurde die Einheit Gesamtdosis/Narkosedauer in Minuten als Bezugsgröße gewählt. Diese Einheit ergibt zwar für die Praxis unhandlich niedrige Werte, jedoch mußte sie aus Genauigkeitsgründen gewählt werden.

Die anteilige Verteilung der Operationsarten in den 4 Altersgruppen wurde in % errechnet.

Da einige Narkoseprotokolle unvollständige Personal- oder Dosisangaben enthielten oder unleserlich waren, konnten diese nicht zur Anwendung herangezogen werden. Die Differenz zwischen den in Tabelle 1 angegebenen und der Anzahl der in den Tabellen 2 - 4 aufgeführten Narkosen ist damit zu erklären.

6.3 Statistische Methodik

Zur Beantwortung der ersten Frage wurde folgende Nullhypothese aufgestellt:

Die Einleitungs- und Gesamtdosis Fentanyl wird durch die Kombination mit Diazepam und Flunitrazepam im Vergleich zur Kombination mit DHB nicht beeinflußt.

Bei der Prüfung dieser Nullhypothese kam der U-Test nach WHITNEY und MANN (SACHS, 192) zur Anwendung. Dieser sogenannte Rangtest zum Vergleich unabhängiger Stichproben ist das verteilungsunabhängige Gegenstück zum parametrischen T-Test. Inhomogenität der Varianzen und starke Abweichungen von der Normalverteilung waren die Gründe um parameterfrei mit dem U-Test zu arbeiten.

Bei größeren Stichprobenumfängen wird die Prüfgröße U durch die Prüfgröße $\hat{z}$ ersetzt. Der erhaltene Wert $\hat{z}$ wird anhand der Standardnormalverteilung für kritische $\hat{z}$-Werte beurteilt. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ beträgt der kritische $\hat{z}$-Wert 1,96 (entnommen: SACHS, Tab. 43, S. 216). Das bedeutet, daß bei gleichen oder größeren erhaltenen $\hat{z}$-Werten als 1,96 die Nullhypothese bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit verworfen werden kann.

Zur Beantwortung der 2. Frage wurde geprüft, ob Alter, Gewicht und Operationsart grundsätzlich einen Einfluß auf die Narkosedosis haben.

Zusammenhänge oder Korrelationen zwischen zwei oder mehreren Merkmalen werden in der Statistik durch die Korrelationsanalyse beschrieben. Der Korrelationskoeffizient r bestimmt dabei den Grad des Zusammenhangs. Er kann alle Werte zwischen +1 und -1 annehmen, einschließlich dieser Grenzen. Zwei Merkmale gelten als unkorreliert, wenn r = 0 ist und umso stärker korreliert, je näher r bei 1 liegt. Zur Prüfung, ob

ein Korrelationskoeffizient signifikant von Null abweicht, benutzt man die Signifikanzschwellentabellen. Übersteigt der errechnete $_r$-Wert den Schwellenwert, so liegt auf diesem Niveau Signifikanz vor.

Bei dem von uns gewählten Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ kann bei einer Stichprobenanzahl von n-2 $\geq$ 100 die Nullhypothese verworfen werden, wenn der Korrelationskoeffizient größer als 0,1946 ist (CAVALLI-SFORZA, 29).

Die Frage nach dem Einfluß der Operationsart auf die Fentanyldosen konnte mit statistischen Methoden bei dem vorliegenden Zahlenmaterial nicht ausreichend geprüft werden. In dem Bewußtsein, keine klärende Antwort zu erhalten, wurde dennoch ein Versuch unternommen: Mittels U-Test sollte folgende Nullhypothese auf Signifikanz geprüft werden:

Operation A (B, C, D etc.) benötigt die gleiche Fentanyldosis wie Operationsart B (C, D, E etc.).

Dazu wurden die Fentanyldosen, die bei jeder Operationsart benötigt wurden, innerhalb der drei Narkoseverfahren einander gegenübergestellt.

7 ERGEBNISSE

7.1 zu Frage 1

Die Ergebnisse der mittels Tischrechner ermittelten Daten sind für jedes Narkoseverfahren mit arithmetischem Mittelwert und mittlerem Fehler in den Tabellen 2 - 4 aufgeführt. Aus diesem Zahlenmaterial ergibt sich bezüglich der Fentanyldosen für jedes Narkoseverfahren ein charakteristisches Bild:

NLA: Die Einleitungsdosis von Fentanyl liegt in der Altersgruppe I mit o,223 mg deutlich unter der der anderen drei Altersgruppen, die sich ihrerseits nicht signifikant voneinander unterscheiden. Die höchste Einleitungsdosis findet sich mit o,5o1 mg in Altersgruppe III. Die insgesamt gegebene Fentanylmenge/Narkoseminute ist bei Altersgruppe I ebenfalls signifikant erniedrigt (49,7 %), während die drei übrigen wiederum keine Sigifikanz untereinander aufweisen. Ein Vergleich der Gesamtdosis/Narkosedauer, bezogen auf das Körpergewicht, zeigt, daß Kinder (Altersgruppe I) mit o,ooo165 mg/min/kg einen um 38,8 % höheren Fentanylbedarf haben als Jugendliche (o,ooo1o4 mg/min/kg), Erwachsene (o,oooo99 mg/min/kg) und Greise (o,ooo1 mg/min/kg).

Die Ergebnisse sind nach dem U-Test gesichert und finden sich in Tabelle 5.

VKN: Die Einleitungs- und Gesamtdosis/Narkoseminute liegen auch bei diesem Verfahren für die Altersgruppe I mit o,151 mg bzw. o,oo26 mg signifikant unter den Mengen für die anderen Altersgruppen. Die Höchstdosen finden sich wiederum in Altersgruppe III, jedoch unterscheiden sie sich nicht signifikant von den Dosen der Altersgruppen II und IV. Im Vergleich zur NLA beträgt die Differenz zwischen Altersgruppe I und Altersgruppe II, III und IV bei der VKN im Mittel nur 39,9 % gegenüber 49 % bei der NLA.

Auch bei der VKN zeigt sich für die Kinder (Altersgruppe I) ein um 29,5 % höherer Fentanylbedarf pro kg Körpergewicht, der sich signifikant von den weiteren Altersgruppen unterscheidet.

Die statistische Sicherung der Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

Flunitrazepam-Narkose: Einleitungs- und Verlaufsdosis Fentanyl zeigen auch hier für die Altersgruppe I mit o,1o7 mg bzw. o,oo16 mg signifikant niedrigere Werte. Die Reduktion gegenüber den anderen Altersgruppen beträgt im Mittel 36 % für die Einleitungsdosis und 42 % für die Verlaufsdosis.

Dagegen finden sich bei dem Vergleich der Gesamtdosen, bezogen auf das Körpergewicht, im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Verfahren zwischen allen vier Altersgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der relative Fentanylbedarf/Körpergewicht scheint bei Patienten jeden Alters gleich zu sein.

Die statistische Sicherung nach dem U-Test findet sich in Tabelle 7.

In den graphischen Darstellungen der Mittelwerte und mittleren Standardabweichungen von Einleitungsdosis, Gesamtdosis/Narkosedauer und Gesamtdosis/Narkosedauer/Körpergewicht werden die Charakteristika jedes Narkoseverfahrens nochmals zusammen dargestellt (Abb. 9 - 11).

Der statistische Vergleich der drei Narkoseverfahren nach dem U-Test verdeutlicht mit hoher Signifikanz, daß die Nullhypothese bei einer 5%igen Irrtumswahrscheinlichkeit verworfen werden kann: Einleitungsdosis und Gesamtdosis/Narkosedauer von Fentanyl unterscheiden sich bei den Narkoseverfahren signifikant voneinander. Bei der VKN und der Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose werden deutlich geringere Fentanylmengen zur Erzielung einer Narkose benötigt als bei der NLA.

Die Signifikanzberechnungen sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Abb. 12 zeigt die Fentanylreduktion für alle Altersgruppen gegenüber der NLA in Prozent.

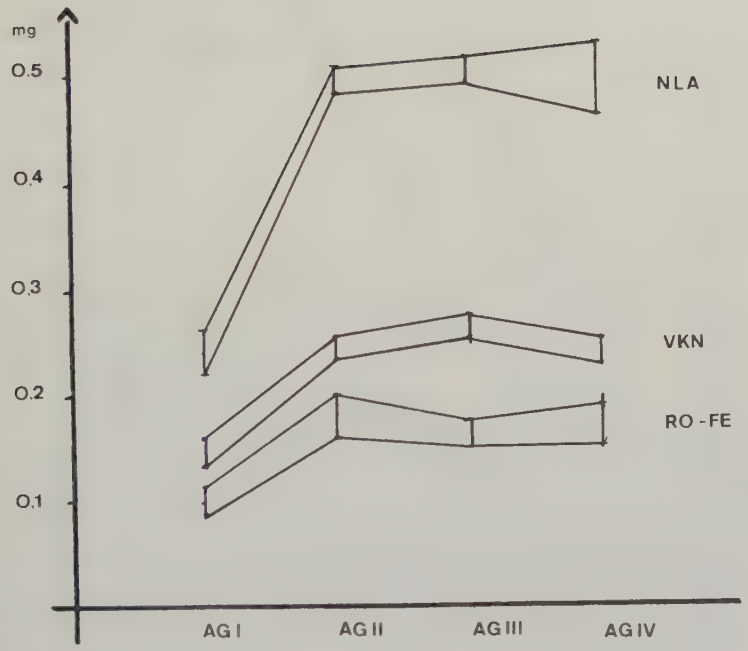

Abb. 9: Mittelwert und mittlerer Fehler der Einleitungsdosis Fentanyl, bei NLA, VKN und Flunitrazepam-Narkose (RoFe)

AG I = Altersgruppe I = Altersgruppe o - 15 Jahre
AG II = Altersgruppe II = Altersgruppe 15 - 25 Jahre
AG III= Altersgruppe III = Altersgruppe 25 - 6o Jahre
AG IV = Altersgruppe IV = Altersgruppe ab 6o Jahre

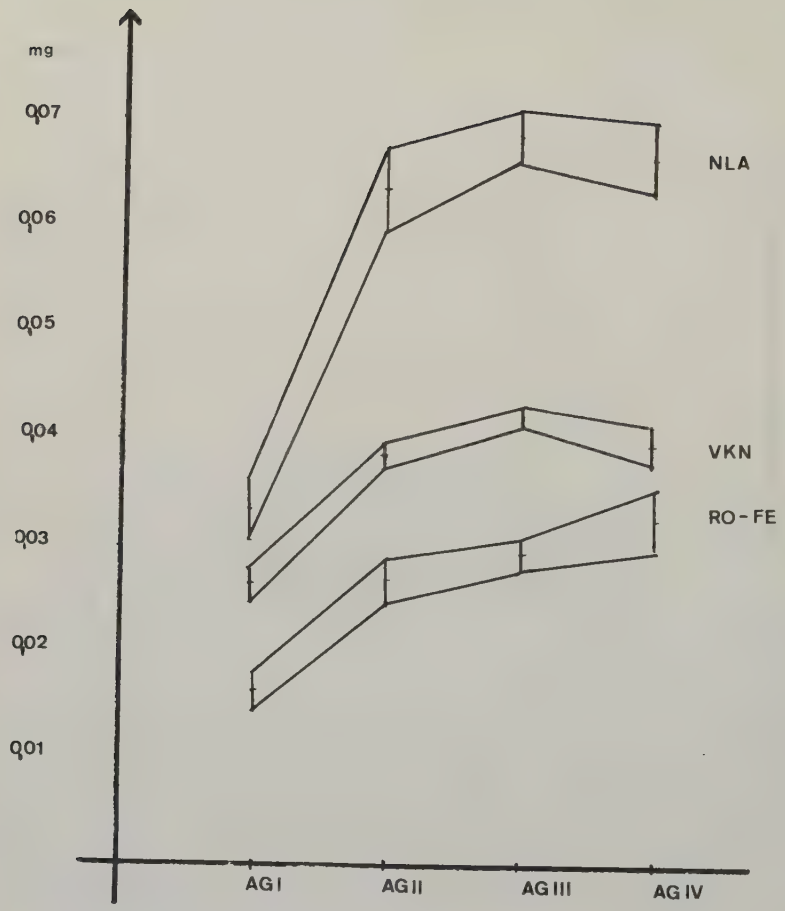

Abb. 1o: Mittelwert und mittlerer Fehler der Gesamtdosis/Narkosedauer Fentanyl bei NLA, VKN und Flunitrapezam-Narkose (RoFe)

AG I = Altersgruppe I = Altersgruppe o - 15 Jahre
AG II = Altersgruppe II = Altersgruppe 15 - 25 Jahre
AG III = Altersgruppe III = Altersgruppe 25 - 6o Jahre
AG IV = Altersgruppe IV = Altersgruppe ab 6o Jahre

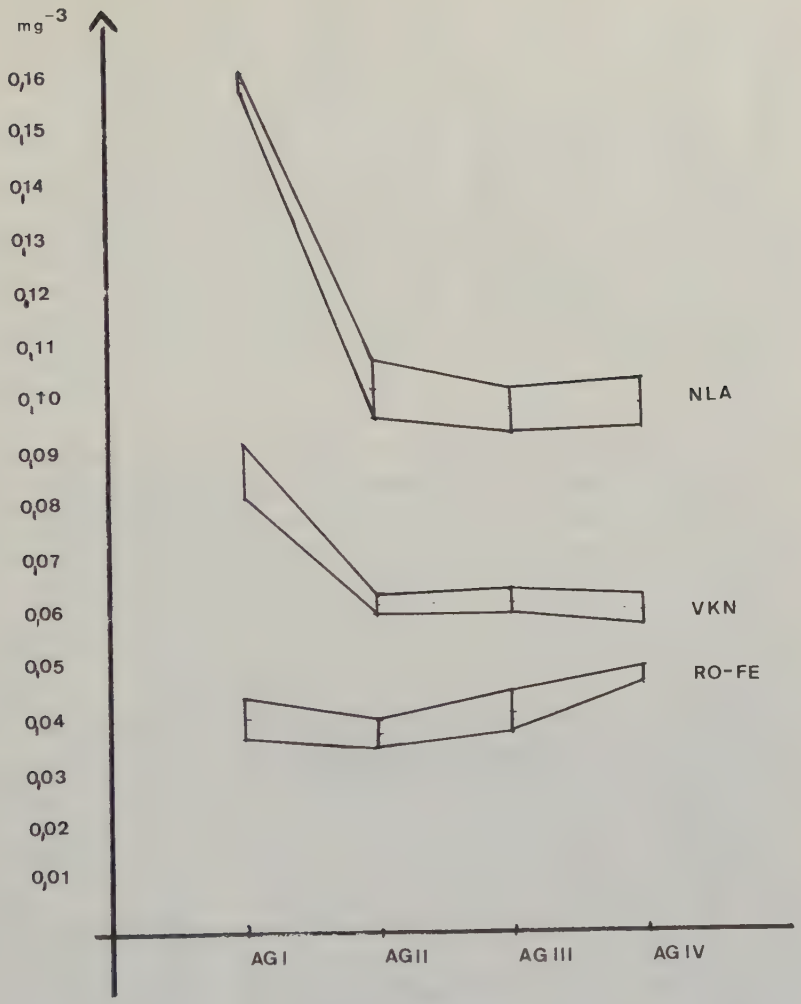

Abb. 11: Mittelwert und mittlerer Fehler der Gesamtdosis/ Narkosedauer/Körpergewicht Fentanyl bei NLA, VKN und Flunitrazepam-Narkose (RoFe)

AG I = Altersgruppe I = Altersgruppe o - 15 Jahre
AG II = Altersgruppe II = Altersgruppe 15 - 25 Jahre
AG III = Altersgruppe III = Altersgruppe 25 - 6o Jahre
AG IV = Altersgruppe IV = Altersgruppe ab 6o Jahre

		Einleitungsdosis		Gesamtdosis/Narkosedauer		Gesamtdosis/Narkosedauer/kg	
AG	NLA	VKN	Ro-Fe	VKN	Ro-Fe	VKN	Ro-Fe
I	1oo %	-32,15 %	-51,7o %	-21,2o %	-51,51 %	-47,87 %	-75,51 %
II	1oo %	-49,7 %	-61,92 %	-39,52 %	-58,73 %	-4o,96 %	-62,88 %
III	1oo %	-48,1 %	-67,83 %	-38,44 %	-57,94 %	-37,17 %	-58,48 %
IV	1oo %	-52,82 %	-66,72 %	-4o,12 %	-51,73 %	-39,85 %	-52,22 %
Mittel:		-45,69 %	-62,o4 %	-34,82 %	-54,97 %	-41,46 %	-62,27 %

Abb. 12: Fentanylreduktion für alle Altersgruppen gegenüber der NLA in Prozent

7.2 zu Frage 2

Der Kurvenverlauf der Abb. 3 - 5 verdeutlicht auch den Zusammenhang zwischen Fentanyldosis und Patientenalter. Da die Kurven jedoch aus nur 4 Mittelwerten konstruiert sind, die Korrelationsanalyse aber das gesamte Patientengut erfaßt, ergeben die Kurven nur ein verzerrtes Bild. Die Korrelationsanalyse bestätigt eine signifikante, positive Korrelation zwischen Einleitungs- und Gesamtdosis/Narkosedauer und Patientenalter für die NLA und die VKN. Die Gesamtdosis/Narkosedauer, bezogen auf das Körpergewicht, sind für diese beiden Verfahren negativ mit dem Patientenalter korreliert.

Entsprechend dem flachen Kurvenverlauf kann ein Zusammenhang zwischen Alter und Dosis für die Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose dagegen statistisch nicht gesichert werden. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse finden sich in Tabelle 9.

7.3 Zu Frage 3

Die Korrelationsanalyse ergibt für alle drei Narkoseverfahren eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Einleitungs- und Gesamtdosis/Narkosedauer einerseits und Patientengewicht andererseits (statistische Sicherung Tab. 9).

7.4 Zu Frage 4

Der Vergleich der Operationsarten untereinander bezüglich der benötigten Fentanylmenge zeigt für alle Verfahren ein gleichmäßiges Bild: Zwischen den Operationsarten Unfall-, Tumor-, Präprothetische-, NNH-, Plastische- und Dentoalveolar-Chirurgie und einer geringen Anzahl nicht zu klassifizierenden Operationen sind keine statistisch signifikanten Unterschiede der Fentanyldosen nachweisbar. Alle diese

Operationen unterscheiden sich jedoch signifikant von den spaltschirurgischen Eingriffen. Daneben zeigen innerhalb der VKN auch die dento-alveolären Operationen signifikante Dosis-Unterschiede zu den übrigen Eingriffen, während sie den Spaltoperationen gegenüber bei der VKN keine Signifikanz aufweisen.

Die statistische Sicherung der Werte nach dem U-Test ist Tabelle 1o zu entnehmen.

Eine Interpretation dieser Ergebnisse soll schon an dieser Stelle versucht werden, da sie - wie in der Fragestellung schon erwähnt - keine ausreichende Abklärung der Frage geben können.

Aus den Abb. 13 - 15 wird die Verteilung der Operationsarten auf die vier Altersgruppen für das gesamte Patientengut ersichtlich. Jede Altersgruppe zeigt dabei eine zahlenmäßige Dominanz einer bestimmten Operationsart: So wurden in der Altersgruppe der Kinder bis 15 Jahren hauptsächlich Spaltoperationen durchgeführt. In der Zeit, als mit der VKN gearbeitet wurde, kam zusätzlich noch eine große Anzahl von dento-alveolären Eingriffen hinzu. Bei den Jugendlichen und Erwachsenen bis 25 Jahren waren meist Unfallfolgen Grund der Narkose, während in der Gruppe der Erwachsenen bis 6o Jahren Unfälle, Tumor- und NNH-Operationen relativ gleichmäßig verteilt waren. In der Altenchirurgie herrschten die Tumoroperationen vor.

Bei der statistischen Untersuchung kamen für jede Operation demnach hauptsächlich Vertreter einer Altersgruppe zur Auswertung: Spalt- und Dentoalveolaroperationen (= Kleinkinder und Kinder) wurden dabei Unfall- (= kräftigen 3ojährigen) und Tumoroperationen (= übergewichtigen 7ojährigen) gegenübergestellt.

Die signifikanten Unterschiede zwischen Spaltoperationen

und den übrigen Eingriffen können daher wohl nicht auf die Art des Eingriffs zurückzuführen sein, sondern auf das Alter und die damit verbundene Konstitution und das Gewicht.

Eine Abhängigkeit der Fentanyl-Dosis von der Art des operativen Eingriffs kann im Rahmen dieser retrospektiven Auswertung von Narkoseprotokollen nicht gefunden werden. Auch scheint die Beantwortung der Frage nach der Schmerzhaftigkeit der Operationen und ihre Auswirkung auf die Narkosemittel mit retrospektiven Mittel kaum möglich. Messungen an gleichkonstutionierten Patienten während der Operation müßten durchgeführt werden, wenngleich dann noch die Frage nach der individuellen Schmerzempfindung offen wäre.

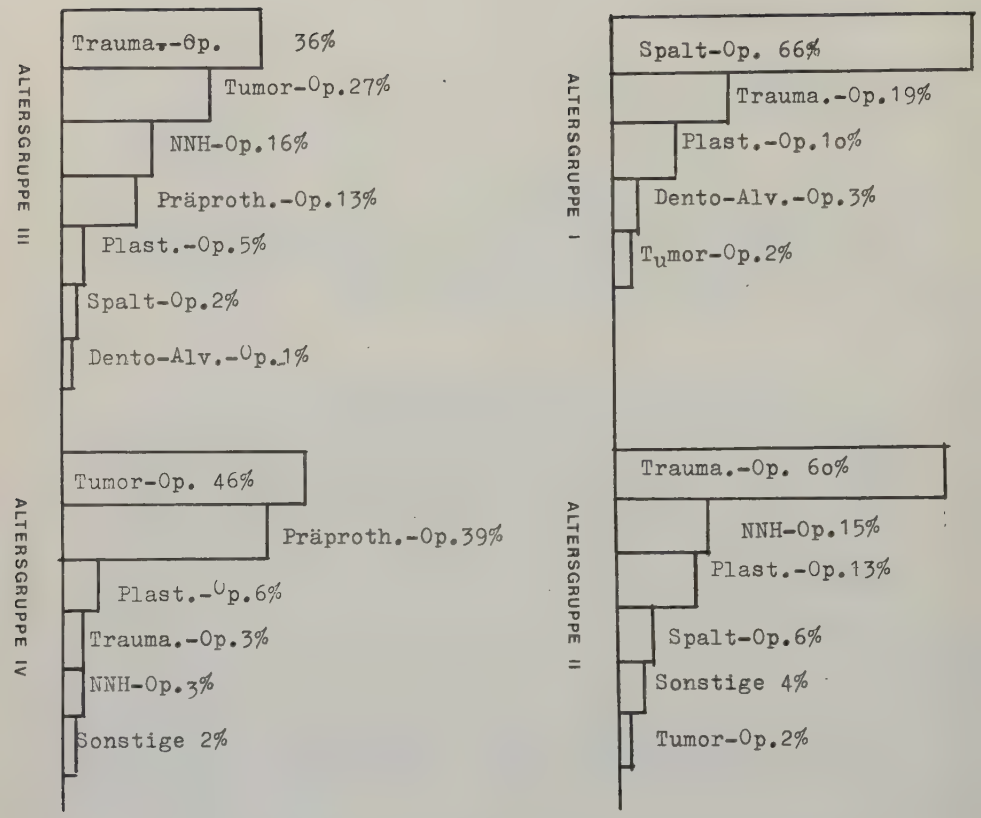

Abb. 13: Verteilung der Operationen in den Altersgruppen bei der NLA in Prozent

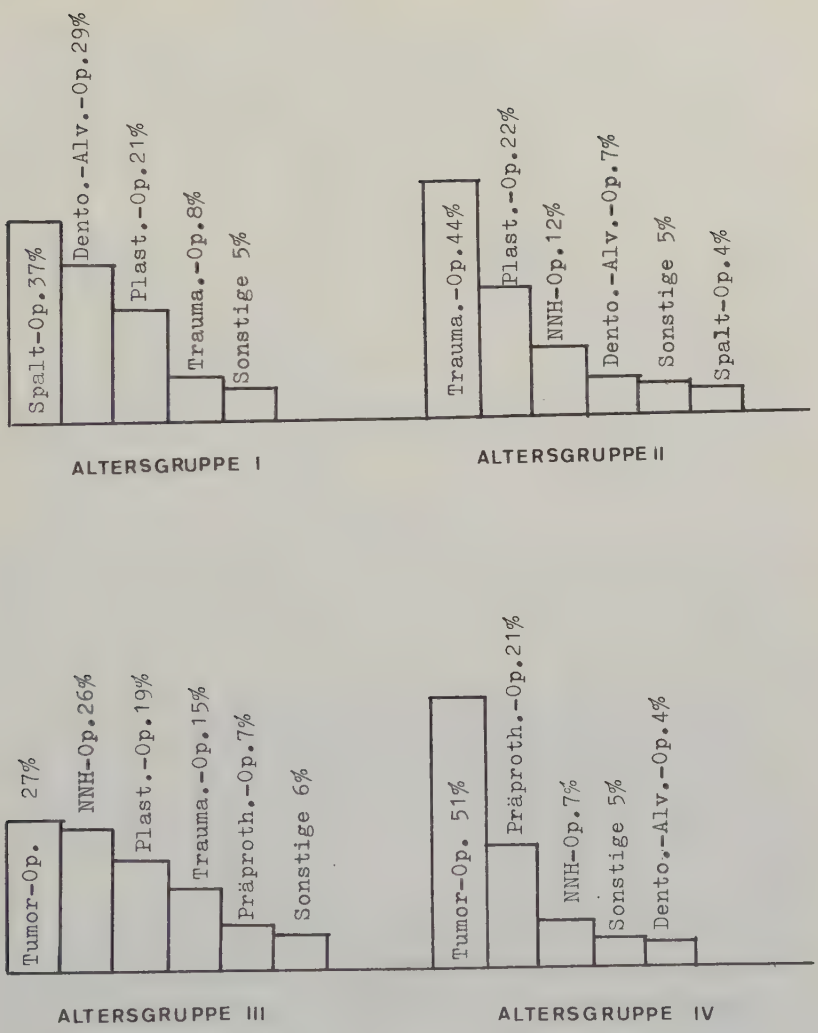

Abb. 14: Verteilung der Operationen in den Altersgruppen bei der VKN in Prozent

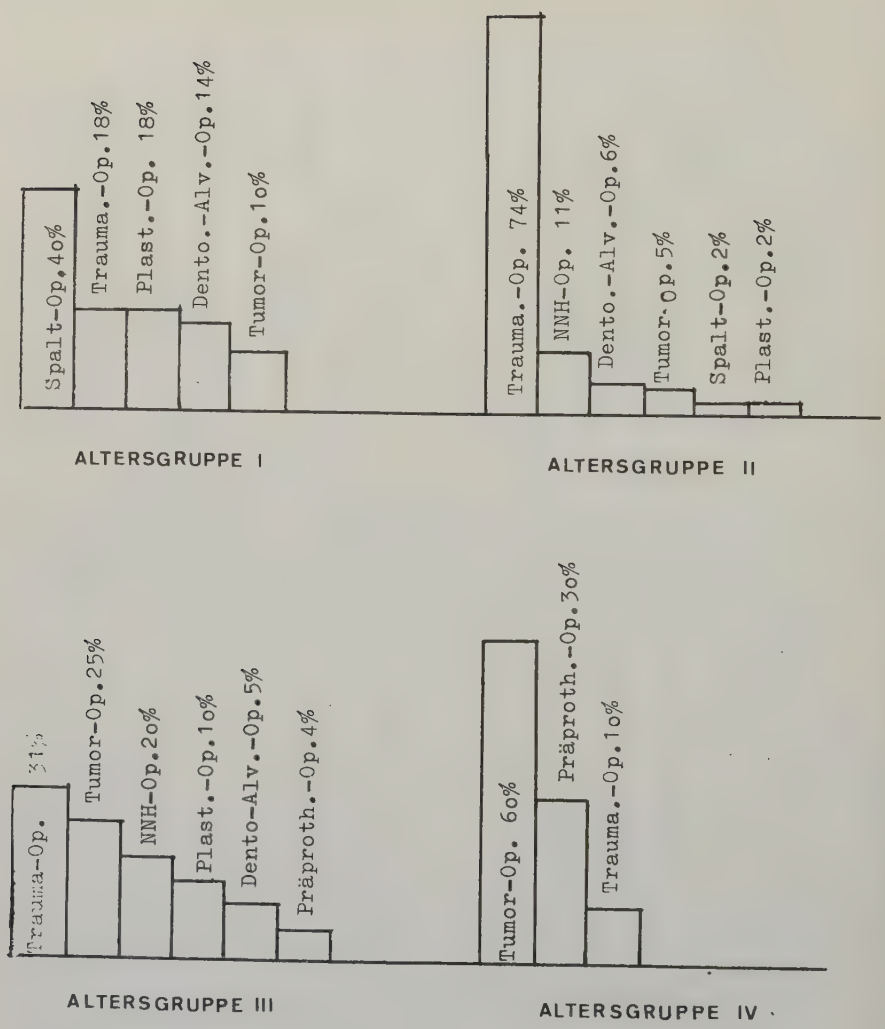

Abb. 15: Verteilung der Operationen in den Altersgruppen bei der Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose in Prozent

8 DISKUSSION

Während die Anzahl der in der Literatur aufgeführten statistischen Arbeiten über funktionelle Abläufe während und nach einer Narkose fast unübersehbar ist, finden sich nur äußerst wenige vergleichbare Angaben über Dosierungen zur Einleitung und zum Unterhalt einer Narkose.

Diese Tatsache scheint bei näherer Betrachtung durchaus gerechtfertigt, da der Aussagewert solcher Angaben nur gering ist und die Ergebnisse immer als Ausdruck der individuellen Technik des Anaesthesisten gewertet werden kann. Denn neben der individuellen Dosierung, die für jeden Patienten erforderlich ist, kommen Erfahrung und Einstellung des Anaesthesisten in bezug auf das Narkoseverfahren und die Dosierung im allgemeinen zum Tragen.

Es erschien uns daher angebracht, zu einem objektiven Vergleich von Dosierungen nur solche Narkosen heranzuziehen, die von zwei Anaesthesisten geleitet und in zwei Kliniken durchgeführt wurden.

Angeregt durch die Angaben mehrerer Autoren, daß die Wirkung zentral angreifender Pharmaka durch Kombination mit Benzodiazepinen verstärkt werden, beschränkten wir uns bei den drei Narkoseverfahren (NLA, VKN und Ataranalgesie) auf die Untersuchung der verbrauchten Fentanyldosen.

Es ging uns dabei um die Klärung der Frage, ob und in welchem Maße sich die Fentanyldosis bei Kombination mit Diazepam bzw. Flunitrazepam im Vergleich zur NLA verändert. Es ist zu beachten, daß es sich um eine retrosektive Auswertung von Narkosen handelt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung schon bis zu 4 Jahren zurücklagen. Eine Beeinflussung des Dosierungsverhaltens kann daher ausgeschlossen werden, jedoch darf nicht in jedem Fall eine optimale Dosierung vorausgesetzt werden. Die relativ hohe Stichprobenzahl bei

jedem der drei Narkoseverfahren gewährleistet aber repräsentative Mittelwerte und stützt das Ergebnis der Arbeit.

Ein Vergleich der von uns bei der NLA benötigten Fentanylmengen mit Angaben anderer Autoren zeigt, daß sich unsere Werte im Rahmen des üblichen befinden: So gibt NIEDERER (171) als Fentanyl-Einleitungsdosis bei Kindern einen Durchschnittswert von o,oo8 - o,o12 mg/kg KG an, Während unsere mittlere Dosis der Altersgruppe I o,o1 mg/kg KG beträgt. BERNASCONI (16) prämediziert bei Säuglingen dagegen mit o,oo2 mg/kg KG und leitet dann mit o,oo66 mg/kg KG die Narkose ein. Diese Fentanyldosen übersteigen damit aber diejenigen, die SONNTAG (2o7) für die Infusionsmethode angibt, um mehr als 5o %.

Den durchschnittlichen Fentanyl-Verbrauch bei der NLA hat auch BUCHMÜLLER (27) bei kieferchirurgischen Eingriffen untersucht. Er unterteilt sein Patientengut ebenfalls in vier Altersgruppen und bietet damit gute Vergleichsmöglichkeiten mit unseren Werten: Bei durchschnittlich 4o Minuten längerer Narkosedauer beträgt der von ihm angegebene Fentanyl-Verbrauch pro Narkose bei Kindern bis 14 Jahreh o,64 mg, während wir nur o,42 mg benötigen. Dagegen liegen die Dosen für die weiteren Altersgruppen um durchschnittlich o,1 mg unter unseren Werten. Auch BUCHMÜLLER (27) findet wie wir bei Kindern einen auf das Körpergewicht bezogen höheren Fentanylbedarf als bei Erwachsenen. - Unabhängig von der Altersgruppe ist die verbrauchte Fentanylmenge bei BUCHMÜLLER und bei uns jedoch deutlich höher als bei den von HENSCHEL veröffentlichten Operationen. Als Ursache dieses Unterschiedes vermutet BUCHMÜLLER die dichtere Nervenversorgung im Kiefer- und Gesichtsbereich.

Der vielfach erwähnte dosisreduzierende Synergismus (LECRON, 149) zwischen Benzodiazepinen und zentral wirkenden Analgetika kann durch die statistischen Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden. Die Frage, ob es sich hier-

bei um Addition oder um einen potenzierenden Prozeß handelt, war nicht Gegenstand der Untersuchung und muß daher offen bleiben.

Die Gegenüberstellung der NLA einerseits und der VKN bzw. Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose andererseits zeigt eine deutliche Reduktion der benötigten Fentanylmenge bei den letztgenannten Verfahren: So ist die Einleitungsdosis bei der VKN um durchschnittlich 45 % niedriger, während sie bei der Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose sogar um 62 % unter der bei der NLA benötigten Menge liegt. Ebenso deutlich ist die Reduktion auch bei der Betrachtung der Gesamtdosis und der Gesamtdosis, bezogen auf das Körpergewicht (siehe Abb. 6).

STUMPF et al. (216) können im Tierversuch keinen Unterschied zwischen Diazepam und Flunitrazepam in bezug auf die Wirkungssteigerung feststellen, unseren Ergebnissen zufolge zeigt Flunitrazepam unter Anaesthesiebedingungen jedoch eine statistisch gesicherte höhere Dosisreduktion als Diazepam.

Das Problem der Arzneimitteldosierung allgemein und speziell bei Kindern hat zu zahllosen Untersuchungen und Diskussionen Anlaß gegeben. So stellt die übliche Erwachsenendosis eines Medikaments eine Durchschnittsdosis dar, die empirisch oder experimentell ermittelt worden ist. Die individuelle Dosis kann jedoch von dieser mittleren Gebrauchsdosis z.T. erheblich abweichen. Dieses ist im besonderen bei Kleinkindern mit unausgereiften Organfunktionen der Fall, sowie bei vorgeschädigten Patienten und - in der heutigen Zeit vermehrt - bei Arzneimittel- und Alkoholabhängigen.

So scheint eine Dosierung nach Wirkung auch das einzig praktikable Vorgehen zu sein, um eine Überdosierung zu vermeiden. Dieses gilt besonders für die Einleitungsdosis, während bei der Fortführung der Narkose ohnehin nur bei Zeichen nachlassender Analgesie eine Nachinjektion von Fentanyl erfolgen sollte.

Eine gewichts- und altersbezogene Abhängigkeit der Dosis wird heute in der Literatur allgemein verneint (FREYE, 72, KREBS, 132). Im Gegensatz dazu spricht die nachträgliche Auswertung von Narkoseprotokollen im Rahmen dieser Arbeit durchaus für einen Zusammenhang zwischen Dosis und Alter bzw. Gewicht. Selbst bei einer Dosierung nach Wirkungseintritt kann anhand der Korrelationsanalyse eine statistisch gesicherte Abhängigkeit der Einleitungs- und Gesamtdosis Fentanyl von den Altersgruppen und dem Patientengewicht festgestellt werden. Diese Aussage trifft für die NLA und die VKN zu, während für die Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose nur eine gewichtsbezogene, nicht dagegen eine altersbezogene Abhängigkeit statistisch nachgewiesen werden kann. Als Ursache dafür wird das relativ hohe, nicht altersadäquate Gewicht der Altersgruppe I in unserem Patientenmaterial vermutet (1o,8 Jahre - 41,2 kg!).

Erwähnenswert ist auch der relativ hohe Fentanylbedarf der Kinder und Kleinkinder bei der NLA und der VKN. Die Korrelationsanalyse ergibt hier eine negative Korrelation; das heißt, je niedriger das Alter, desto höher ist der Fentanylverbrauch pro kg Körpergewicht.

BUCHMÜLLER (27) und NIEDERER (171) beschreiben für die NLA ähnliche Erfahrungen. Unseren Ergebnissen zufolge scheint diese Tatsache für die Kombination mit Flunitrazepam jedoch nicht zuzutreffen: Es kann kein statistisch signifikanter Unterschied der Fentanyldosen pro kg Körpergewicht zwischen den vier Altersgruppen festgestellt werden. Die Aussage der Korrelationsanalyse wird durch den Kurvenverlauf in Abb. 5 noch verdeutlicht. Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß die Ansprechbarkeit auf Fentanyl durch die Kombination mit Flunitrazepam für alle Altersgruppen gleich ist. Ob dabei pharmakologische oder andere Faktoren eine Rolle spielen, muß durch speziell abgestimmte Untersuchungen abgeklärt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit kann zu der Frage nach dem Einfluß der Operationsart auf den Fentanylverbrauch keine Aussage gemacht werden. Die Gleichförmigkeit der Zahlen scheint jedoch darauf hinzuweisen, daß zumindest im Bereich der ZMK und der HNO die Operationsart als Faktor für den Fentanylbedarf uninteressant ist.

Nach dem Kriterium der Fentanyl-Dosis stellt die Flunitrapezam-Fentanyl-Narkose das günstigere der drei untersuchten Narkoseverfahren dar, da mit einer Dosisverminderung von bis zu 55 % gegenüber der klassischen NLA bzw. 35 % gegenüber der VKN gerechnet werden kann. Daneben erweist sich die Kombination von Flunitrazepam mit Fentanyl in bezug auf die postoperative Situation des Patienten (pH, PO2, PCO2 und Basen-Exzeß-Veränderung) als günstiges Verfahren (VONTIN, 224).

Die Verringerung des Fentanylbedarfs kann jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß eine künstliche Beatmung bei dieser Kombination weiterhin erforderlich ist. Als Analgetikum mit starker atemdepressorischer Wirkung kann Fentanyl selbst in geringen Dosen zum Atemstillstand führen. CORSSEN und Mitarbeiter (33) sahen nach Injektion von o,oo88 mg/kg eine Abnahme der Atemzugsfrequenz von 16 auf 2 pro Minute.

Im Gegensatz zu Fentanyl hat das raschwirkende Allgemeinanaesthetikum Ketamin keinen atemdepressorischen Effekt. Es bewirkt nach CORSSEN (37) eine "dissoziative Anaesthesie mit kompletter Analgesie und oberflächlichem Schlaf bei erhaltenen Schutzreflexen". Der Atemantrieb wird nach LANGREHR und STOLP (144) unter Ketamin nicht abgeschwächt. Insgesamt beobachtet man zwar eine Abnahme der Atemfrequenz, dafür nimmt aber das Atemzugsvolumen zu. Klinisch auffällig sind die halluzinatorischen, blutdruck- und pulserhöhenden Nebenwirkungen von Ketamin als Mononarkotikum. Etwa 2o % der Patienten berichten nach STÖCKER (2o9) von unangenehmen Traumerlebnissen während der Narkose.

In Kombination mit Flunitrazepam zeigt Ketamin diese Nebenwirkung jedoch nicht mehr, wie DeCASTRO 1972 auf dem 5. Weltkongress für Anaesthesiologie veröffentlichte.

Auf Grund von glutgasanalytischen, haemodynamischen und Stoffwechseluntersuchungen beschreibt VONTIN (227) die Kombination Flunitrazepam - Ketamin als "die günstigste der untersuchten Anaesthesieformen", da postoperative Hypoämien mit ihren Folgen nicht zu beobachten waren. Spontanatmung ist bei kleineren Eingriffen und dort, wo nicht telaxiert werden muß, möglich. Dieses Verfahren scheint daher aussichtsreich für die Zukunft,und eine Weiterentwicklung in dieser Richtung sollte angestrebt werden, um die Gefahren der Narkose weiter zu entschärfen.

Altersgruppe	Anz. n	Alter Jahre	Gewicht kg	Op-Dauer min	Nark.Dauer min	Einl.Dos.Fe mg	Ges.Dos.Fe / Nark.Dauer mg/min	Ges.Dos.Fe / Nark.Dauer/Gew. mg/min/kg	DHB mg
I	4o	6,35 ± o,63	2o,85 ± 2,51	1o7,12 ± 9,44	127,38 ± 9,39	o,223 ± o,o18	o,oo33 ± o,ooo32	o,ooo165 ± o,ooo16	1o,24 ± o,954
II	46	2o,55 ± o,41	51,4 ± 4,16	14o,11 ± 1o,74	163,15 ± 1o,93	o,494 ± o,oo8	o,oo63 ± o,ooo4	o,ooo1o4 ± o,ooo66	24,51 ± o,241
III	98	41,89 ± o,95	6o,79 ± 2,83	131,225 ± 8,o8	157,61 ± 8,14	o,5o1 ± o,oo39	o,oo68 ± o,ooo29	o,ooo99 ± o,ooooo4	24,82 ± o,141
IV	31	65,58 ± o,62	64,25 ± 2,88	1oo,864 ± 9,37	128,o6 ± 1o,11	o,496 ± o,o32	o,oo663 ± o,ooo35	o,ooo1o ± o,oooo5	25,o ± o
Gesamt	214								

Tab. 2: Mittelwert und mittlerer Fehler der in NLA operierten Patienten

Altersgruppe	Anz. n	Alter Jahre	Gewicht kg	Op-Dauer min	Nark.Dauer min	Einl.Dos.Fe mg	Ges.Dos.Fe / Nark.Dauer mg/min	Ges.Dos.Fe / Nark.Dauer/Gew. mg/min/kg	DHB mg
I	116	9,69 ± 0,41	28,52 ± 1,86	85,81 ± 4,22	1o7,75 ± 4,48	o,1513 ± o,oo67	o,oo263 ± o,ooo158	o,oooo869 ± o,ooooo58	9,215 ± o,434
II	162	2o,43 ± o,22o	49,45 ± 2,399	1119,44 ± 5,o24	134,69 ± 5,39	o,248 ± o,oo667	o,oo381 ± o,ooo111	o,oooo614 ± o,ooooo168	15,31 ± o,339
III	32o	4o,22 ± o,543	51,38 ± 1,896	1o5,34 ± 4,18	127,48 ± 4,19	o,26oo ± o,oo47	o,oo424 ± o,oooo97	o,oooo622 ± o,oooo196	16,59 ± o,194
IV	79	66,o1 ± o,373	51,25 ± 3,54	1o8,48 ± 8,75	132,65 ± 8,85	o,2341 ± o,oo811	o,oo397 ± o,ooo181	o,oooo6o2 ± o,oooo39	14,53 ± o,482
Gesamt	677								

Tab. 3: Mittelwert und mittlerer Fehler der in VKN operierten Patienten

Alters-gruppe	Anz. n	Alter Jahre	Gewicht kg	Op-Dauer min	Nark.Dauer min	Einl.Dos.Fe mg	Ges.Dos.Fe / Nark.Dauer mg/min	Ges.Dos.Fe / Nark.Dauer/Gew. mg/min/kg	DHB mg
I	9	1o,89 ± o,919	42,22 ± 4,3o6	1o3,34 ± 32,19	126,67 ± 22,65	o,1o77 ± o,o119	o,oo161 ± o,ooo186	o,oooo4o3 ± o,ooooo42	1,o33 ± o,169
II	38	2o,21 + o,48	69,o2 + 2,17	143,15 + 1o,79	168,81 + 1o,83	o,1881 + o,o176	o,oo265 + o,ooo2o2	o,oooo386 + o,ooooo285	1,868 + o,175
III	83	38,39 ± o,965	69,96 ± 1,47	115,18 ± 9,oo2	14o,48 ± 9,263	o,1617 ± o,oo77	o,oo286 ± o,ooo169	o,oooo411 ± o,ooooo411	1,454 ± o,o53
IV	1o	68,93 ± o,781	72,o8 ± 5,72	97,o ± 16,o7	13o,3 ± 17,32	o,165 ± o,o183	o,oo321 ± o,ooo553	o,oooo478 ± o,oooo1o9	2,o5 ± o,67
Gesamt	14o								

Tab. 4: Mittelwert und mittlerer Fehler der in Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose operierten Patienten

	Altersgruppe	n1	n2	U	Z	sign.
Einleit.-Dosis	1 - 2	4o	46	1o3,5oo	- 7,612	+
	1 - 3	4o	1o2	2o8,ooo	-1o,225	+
	1 - 4	4o	38	83,5oo	- 7,25o	+
	2 - 3	46	1o2	2167,5oo	- 1,5o7	-
	2 - 4	46	38	862,5oo	- o,193	-
	3 - 4	1o2	38	18o8,5oo	1,36o	-
Gesamt-dosis / Nark.Dauer	1 - 2	4o	46	413,5oo	- 4,4o4	+
	1 - 3	4o	1o2	8o2,5oo	- 5,631	+
	1 - 4	4o	38	474,ooo	- 2,879	+
	2 - 3	46	1o2	2199,5oo	- o,61o	-
	2 - 4	46	38	667,ooo	1,873	-
	3 - 4	1o2	38	1328,5oo	1,87o	-
Gesamt-dosis/ Nark.Dauer/ Gewicht	1 - 2	4o	46	352,5oo	3,465	+
	1 - 3	4o	1o2	746,ooo	4,61o	+
	1 - 4	4o	38	336,5oo	3,5o8	+
	2 - 3	46	1o2	1444,5oo	o,992	-
	2 - 4	46	38	639,ooo	- o,298	-
	3 - 4	1o2	38	1325,5oo	- 1,426	-

Tab. 5: Vergleich der Altersgruppen bezüglich Einleitungsdosis, Gesamtdosis/Narkosedauer und Gesamtdosis/Narkosedauer/Gewicht bei der NLA.
Signifikanzberechnungen nach dem U-Test.
(Signifikanz = sign+)

	Altersgruppe	n1	n2	U	Z	sign.
Einleit.-Dosis	1 - 2	116	162	29o7,ooo	- 1o,o54	+
	1 - 3	116	329	5o2o,ooo	- 12,13o	+
	1 - 4	116	98	2596,ooo	- 6,972	+
	2 - 3	162	329	24281,5oo	- 1,682	-
	2 - 4	162	98	6917,5oo	1,8o3	-
	3 - 4	329	98	12817,ooo	1,2o1	-
Gesamt-dosis/ Nark.Dauer	1 - 2	116	162	57o6,ooo	- 5,65o	+
	1 - 3	116	329	12315,5oo	- 5,745	+
	1 - 4	116	98	2793,5oo	- 6,482	+
	2 - 3	162	329	2573o,ooo	o,627	-
	2 - 4	162	98	1484o,5oo	- 1,2o4	-
	3 - 4	329	98	7699,ooo	- 1,2o4	-
Gesamt-dosis/ Nark.Dauer/ Gewicht	1 - 2	1oo	122	4495,5oo	3,37o	+
	1 - 3	1oo	236	861o,5oo	3,918	+
	1 - 4	1oo	7o	221o,5oo	4,o83	+
	2 - 3	122	236	14152,ooo	o,263	-
	2 - 4	122	7o	3384,5oo	1,389	-
	3 - 4	236	7o	6766,5oo	o,297	-

Tab. 6: Vergleich der Altersgruppen bezüglich Einleitungsdosis, Gesamtdosis/Narkosedauer und Gesamtdosis/Narkosedauer/Gewicht bei der VKN.
Signifikanzberechnungen nach dem U-Test.
(Signifikanz = sign +)

	Altersgruppe	n1	n2	U	Z	sign.
Einleit.-Dosis	1 - 2	9	38	65,000	- 2,957	+
	1 - 3	9	83	200,500	- 2,389	+
	1 - 4	9	13	22,500	- 2,509	+
	2 - 3	38	83	1333,000	1,418	-
	2 - 4	38	13	232,500	0,324	-
	3 - 4	83	13	479,000	- 0,677	-
Gesamt-dosis/ Nark.Dauer	1 - 2	9	38	87,500	- 2,272	+
	1 - 3	9	83	212,500	- 2,131	+
	1 - 4	9	13	19,500	- 2,634	+
	2 - 3	38	83	1392,000	1,039	-
	2 - 4	38	13	244,500	- 0,054	-
	3 - 4	83	13	470,500	- 0,745	-
Gesamt-dosis/ Nark.Dauer/ Gewicht	1 - 2	9	38	150,500	0,554	-
	1 - 3	9	83	345,000	0,375	-
	1 - 4	9	13	52,000	0,343	-
	2 - 3	38	83	1498,500	- 0,489	-
	2 - 4	38	13	239,000	- 0,173	-
	3 - 4	83	13	533,000	0,070	-

Tab. 7: Vergleich der Altersgruppen bezüglich der Einleitungsdosis, Gesamtdosis/Narkosedauer und Gesamtdosis/Narkosedauer/Gewicht bei der Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose.
Signifikanzberechnungen nach dem U-Test.
(Signifikanz = sign +)

	Narkoseverfahren	n1	n2	U	Z	sign.
Einleit.-Dosis	NLA - VKN	226	7o5	18912,5oo	17,6o4	++
	NLA - RoFe	226	14o	2o4o,ooo	15,oo6	++
	VKN - RoFe	7o5	14o	2461o,ooo	9,892	++
Gesamtdosis Narkose-dauer	NLA - VKN	226	7o5	37536,ooo	11,876	++
	NLA - RoFe	226	14o	4138,ooo	12,o14	++
	VKN - RoFe	7o5	14o	3o139,5oo	7,555	++

Tab. 8: Signifikanzberechnungen nach dem U-Test für die Einleitungsdosis und Gesamtdosis/Narkosedauer, bezogen auf das gesamte Patientengut. (Signifikanz = sign +)

Korrelation		NLA	VKN	RoFe
Alter - Einleit.-Dos.	n	219	7o5	14o
	r	o,61	o,277	o,o83
	sign	+	+	-
Alter - Gesamtdosis/ Narkosedauer	n	219	7o5	14o
	r	o,317	o,238	o,o84
	sign	+	+	-
Alter - Gesamtdosis/ Narkosedauer/ Gewicht	n	219	7o5	14o
	r	-o,348	-o,2o7	o,o17
	sign	+	+	-
Gewicht - Einleit.-Dos.	n	219	7o5	14o
	r	o,572	o,276	o,4o1
	sign	+	+	+
Gewicht - Gesamtdosis/ Narkosedauer	n	219	7o5	14o
	r	o,35o	o,214	o,343
	sign	+	+	+

Tab. 9: Aufstellung der Korrelationskoeffizienten der Variablen Alter - Einleitungsdosis, Alter - Gesamtdosis/Narkosedauer, Alter - Gesamtdosis/Narkosedauer/ Gewicht, Gewicht - Einleitungsdosis und Gewicht - Gesamtdosis für die NLA, VKN und Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose.

Die Signifikanzschwelle für den Korrelationskoeffizienten beträgt bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit für n -2 <1oo o,1946.

Op.-Art	NLA Z	VKN Z	RoFe Z
Trauma.- Tumor	1,39	1,1o	o,o9
" - Spalt.	4,51+	3,98+	2,69+
" - Praeprothet.	o,54	o,95	o,19
" - NNH	1,25	o,34	o,16
" - Plastische.	1,72	1,81	1,63
" - Dento-alveolar.	o,37	4,43+	o,37
" - Sonstige	-	1,13	-
Tumor. - Spalt.	5,4o+	4,o7+	2,95+
" - Praeprothet.	o,74	1,o1	o,2o
" - NNH	1,o6	1,5o	1,75
" - Plastische.	o,82	1,75	o,83
" - Dento-alveolar.	o,8o	3,94+	o,62
" - Sonstige	-	-	-
Spalt. - Praeproth.	4,61+	3,72+	2,19+
" - NNH	5,4o+	4,16+	3,17+
" - Plastische.	4,28+	3,o4+	2,53
" - Dento-alveolar.	1,98+	1,33	2,o3+
" - Sonstige	-	1,49	-
Praepro- NNH	1,9o	o,78	1,o8
" - Plastische.	1,78	2,93+	o,42
" - Dento-alveolar.	o,53	4,o2+	o,5o
" - Sonstige	-	1,62	-
NNH - Plastische.	o,68	1,9o	1,79
" - Dento-alveolar.	1,43	4,43+	1,25
" - Sonstige	1,11	2,31+	o,4o
Plast. - Dento-alveolar.	-	o,13	-
" - Sonstige	-	o,17	-

Tab. 1o: Zusammenstellung der Z-Werte als Ergebnisse des U-Tests zum Vergleich der Operationsarten untereinander. (+ = Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %).

1o ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der Arbeit wird die Entwicklung von der Monozur Kombinationsnarkose beschrieben. Dabei soll der Weg verdeutlicht werden von der lediglichen Ausschaltung des Schmerzes, über das Erreichen einer Narkose durch hohe Gaben eines einzigen Mittels bis hin zur Beeinflussung der einzelnen Narkosefaktoren durch mehrere selektiv wirkende Pharmaka.

Vertreter der modernen Kombinationsnarkose ist die Neuroleptanalgesie. Anhand einer Literaturübersicht werden ihre Technik, ihre Pharmaka, ihre Indikationsbereiche sowie ihre Variationsmöglichkeiten dargestellt.

Von den Modifikationen der NLA werden die Diazepam-Kombinationsnarkose und die Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose (Ataranalgesie) beschrieben und über die in der Literatur aufgeführten Untersuchungsergebnisse berichtet.

In einer eigenen Untersuchung sind 12o6 Narkoseprotokolle erfaßt worden, die während der NLA, der VKN und der Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose in den Jahren von 1971 bis 1973 in zwei Tübinger Kliniken geführt wurden. Sie werden auf die Frage untersucht, ob sich die drei Verfahren in bezug auf ihre Fentanyl-Dosis unterscheiden und ob Alter, Gewicht und Operationsart einen Einfluß auf die Narkosedosis haben.

Dazu wird für jeden in NLA, VKN und Flunitrazepam-Fentanyl operierten Patienten ein Erhebungsbogen angefertigt, der Daten, wie Alter, Gewicht, Operationsart, Operations- und Narkosedauer sowie Fentanyl-Einleitungsdosis und Gesamtdosis enthält.

Zur Untersuchung herangezogen werden können für die NLA 214, für die VKN 677 und für die Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose 14o Protokolle.

Die statistische Auswertung ergibt für die Fentanyl-Einleitungsdosis bei der VKN eine Reduktion von 45 % gegenüber der NLA; bei der Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose ist die Dosis um 62 % verringert. Die gesamte Fentanyldosis pro Narkoseminute ist bei der VKN um 34 %, bei der Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose um 54 % niedriger als bei der NLA. Die Gesamt-Fentanyldosis, bezogen auf das Patientengewicht, zeigt eine Verringerung um 41 % bei der VKN und um 62 % bei der Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose.

Für die NLA und die VKN kann eine statistisch gesicherte Abhängigkeit der Fentanyl-Dosis vom Patientenalter festgestellt werden, nicht jedoch für die Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose.

Die Korrelationsanalyse ergibt für alle drei Verfahren eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Fentanyldosis vom Patientengewicht.

Eine Korrelation zwischen der Fentanyldosis und der Art des operativen Eingriffs kann im Rahmen dieser retrospektiven Auswertung von Narkoseprotokollen nicht gefunden werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1 ALDER, A.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie; Anaesthesist 10, 321 - 25 (1961)

2 ALLGEIER, E., PALAS, T. u. W. HÜGIN: Rohypnol in der Praemedikation am Vorabend und vor dem Eingriff. In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 98; Editiones Roche, Basel 1976

3 AUBERGER, H.: Neuroleptanalgesie und Nierenfunktion. In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie; Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 18, 76; Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg - New York (1966)

4 BARTH, H. u. H. LALLEMAND: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei neurochirurgischen Operationen; Anaesthesist 14, 269 (1965)

5 BEERHALTER, H. u. K. HUTSCHENREUTER: Zur Neuroleptanalgesie in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie; Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 18, 64; Hersg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg - New York (1966)

6 BEERHALTER, H., SEIFEN, A. u. E. BEERHALTER: Methoden der Neuroleptanalgesie in der HNO unter spezieller Berücksichtigung der Valium-Kombinationsnarkose; Anaesthesist 18, 361 (1969)

7 BENKE, A., BALOGH, A. u. B. REICH-HILSCHER: Der Einfluß von Flunitrazepam (Rohypnol) auf die Atmung; Wien. klin. Wschr. 87, Nr. 19, 656 (1975)

8 BENZER, H., BRUNNER, J., LEMPERT, J., MUHAR, F. u. H. PALL: Die postoperative Ventilation nach Eingriffen in Neuroleptanalgesie (NLA). Atemmechanische und blutgasanalytische Untersuchungen; Anaesthesist 17, 1 (1968)

9 BENZER, H., MUHAR, F. u. H. PALL: Zur Frage der bronchokonstriktorischen Wirkung von Fentanyl; Anaesthesist 17, 321 (1968)

10 BERGMANN, H.: Zur Neuroleptanalgesie mit Phenperidin (R 1406) und Haloperidol (R 1625);
Anaesthesist 11, 109 (1962)

11 BERGMANN, H.: Über die Beeinflußbarkeit der Darmfunktion durch Praemedikation und Narkose;
Anaesthesist 14, 128 (1965)

12 BERGMANN, H.: Einflüsse der Neuroleptanalgesie auf die Darmfunktion.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie;
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 18, 263;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag Berlin - Heidelberg, New York (1966)

13 BERGMANN, H.: Indikation und Kontraindikation zur Neuroleptanalgesie;
Wien. med. Wschr. 27, 263 (1967)

14 BERGMANN, H.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei Eingriffen am Intestinaltrakt.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 131;
Hrsg. W.F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart (1967)

15 BERGMANN, H.: Einsatz der Neuroleptanalgesie bei abdominellen Eingriffen.
In: Die Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode, 94;
Hrsg. E. Rügheimer, D. Heitmann, Thieme-Verlag Stuttgart 1975

16 BERNASCONI, A. u. G. FIECCHI: Die Anwendung der Neuroleptanalgesie im Kindesalter.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie;
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 18, 82;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York (1966)

17 BERNHOFF A. u. L. JAKT: Klinisk jämförlse mellan tre varianter av neuroleptanestesi;
Svenska läkertidningen 70/16; 11662-1665 (1973) Stockholm

18 BIHLER, K.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei urologischen Eingriffen;
Urologe 6, 160 (1970)

19 BIHLER, K. u. P. MAY: Tierexperimentelle Untersuchungen zur lokalen Nierendurchblutung unter dem Einfluß von Dehydrobenzperidol und Fentanyl.
In: Neuroleptanalgesie, 1o1;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1972

2o BÖHMERT, F. u. H. OSTEN: Untersuchungen über die postoperative Ventilation nach Eingriffen in Neuroleptanalgesie.
In: Die Neuroleptanalgesie;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1972

21 BÖHMERT, F., AEBERT, K. u. N. PLAAS: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie in der Neurochirurgie.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 41;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

22 BOGER, W. u. F. TORNETTA: Neuroleptanalgesie und Leberfunktion.
In: Die Neuroleptanalgesie.
Anaesthesie und Wiederbelebung, Bd. 9, 113;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

23 BROCKMÜLLER, K. u. D. NIEDERDELLMANN: Die Analgosedierung in der zahnärztlichen Chirurgie;
Dtsch. Zahnärztl. Zeit. 27, 164 (1972)

24 BROSS, W. u. A. ARONSKI: Neue Mittel in der Praemedikation;
Anaesthesist 15, 36 (1966)

25 BROWN, A. S.: Die Neuroleptanalgesie mit Haloperidol und Phenoperidin als neues Narkoseverfahren für neurochirurgische Eingriffe;
Anaesthesist 11, 22 (1962)

26 BROWN, A. S.: Neuroleptanalgesia - the present position for neurosurgery;
Irish J. Med. 1o9, 535 (1963)

27 BUCHMÜLLER, G.: Klinische Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie Typ II in der Kieferchirurgie.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie;
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 18, 52;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg - New York (1966)

28 BUHR, G. u. W. F. HENSCHEL: Kreislaufuntersuchungen während der Neuroleptanalgesie.
In: Die Neuroleptanalgesie;
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 9, 53;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

29 CAVALLI-SFORZA, L.: Biometrie-Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik;
G. Fischer-Verlag, Stuttgart 1974

3o CHRISTOPH, G.: Kombinationsmöglichkeiten der Neuroleptanalgesie;
Anaesth.Prax. 9, 1 - 1o, Hans Marseille-Verlag 1974

31 CHRISTOV, G.: Erfahrungen über die Kombination von Lokalanaesthesie und Neuroleptanalgesie;
Anaesth. Prax. 6, 23 - 26; Hans Marseille-Verlag 1971

32 CLARKE, P. R. F., ECCERSLY, P. S., TRISBY, J. P. and J. A. THORTON: The amnesic effect of diazepam (Valium);
Brit. J. Anaesth. 42/8, 69o (197o)

33 CORSSEN, G., DOMINO, E. F. and R. B. SWEET: Neuroleptanalgesia and Anaesthesia;
Anesth. and Analg. Curr. Res. 43, 748 (1964)

34 CORSSEN, G. and P. CHODOFF: Neuroleptanalgesie.
In: Clinical Management of the Patient in Schock;
Louis R. ORKIN; Philadelphia, F. A. Davis Company (1965)

35 CORSSEN, G., CHODOFF, P. and E. T. DOMINO: Neuroleptanalgesia for Open Heart Surgery;
J. Thorac. cardiovasc. Surg. 49, 9o1 (1965)

36 CORSSEN, G.: Neuroleptanalgesie für die Chirurgie am am offenen Herzen.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 93; Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

37 CORSSEN, G., MIYASKA, M. und E. F. DOMINO: Dissoziative Anaesthesie mit Ketamin (CI - 581).
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 4o, Ketamine;
Hrsg. H. Kreuscher, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1969)

38 DAHLEN, J. E., EVANS, G. L. and J. S. BANAS: The Haemodynamic and Respiratory Effects of Diazepam (Valium).
Anestehsiology 3o, 259 (1969)

39 DANNEMANN, H., LÜBKE, P., FRITSCHE, P. u. P. BOEGEL: Kardiovaskuläre Wirkung von Alloferin während Valium-Kombinations- und Halothan-Narkosen;
Anaesthesist 21, 391 (1972)

4o DeCASTRO, J. und P. MUNDELEER: Anesthésie sans barbituriques: La neuroleptanalgésie;
Anesth. et Analg. 16, 1o22 (1959)

41 DeCASTRO, J. und P. MUNDELEER: Anésthésie sans sommeil: La neuroleptanalgésie;
Acta. chirurg. Belg. 58, 689 (1959)

42 DeCASTRO, J. und P. MUNDELEER: La neuroleptanalgésie, nouvelle technique d'anesthésie d'intraveneuse non barbiturique;
X^{e} Congrès Franc. d'Anesthésiologie, Lyon, juillet 1959

43 DeCASTRO, J. und P. MUNDELEER: Die Neuroleptanalgesie. Auswahl der Präparate, Bedeutung der Analgesie und der Neurolepsie;
Anaesthesist 11, 1o (1962)

44 DeCASTRO, J.: Atar-Analgesia with Ro 5-42oo, Pancuronium and Ketamine;
Symposion No. 4 Abstracts, 5th World Congress Anaesth. Kyoto, 1972, Excerpta medica p. 18 (1972)

45 DELINGÉ, P. and M. R. GILLES: Le Dextro-2-2-Diphényl-3-Méthyl-4-Morpholinobutyryl-Pyrrolidine (%-875). Essais préliminaires en clinique; Anaesth. et Analg. 14, 51 (1957)

46 DEMMEL, E. u. W. F. HENSCHEL: Die Anwendung der Neuroleptanalgesie für neurochirurgische Eingriffe im Kindesalter. In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie unter besonderer Berücksichtigung methodischer Varianten; Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 197o

47 DICK, W. und S. HOFFMANN: Der Einfluß von Dehydrobenzperidol, Fentanyl und Ketamin auf die Darmmotilität bei Hundesäuglingen; Anaesthesist 19, 113 (197o)

48 DIECKMANN, W., FRANK, W. und C.SCHLOTTER: Der Einfluß von Rohypnol auf die Atmung. In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 64; Editiones Roche Basel 1976

49 DOBKIN, A. B., ISRAEL, J. S. an P. H. BYLESS: Innovar-Nitrous Oxide Anaesthesia in Normal Men: Effect on Respiration, Circulatory Dynamics, Liver Functions, Metabolic Functions, Acid-Base Balance and Psychic Responses; Can. Anesth. Soc. J. 11, 41 (1964)

5o DOENICKE, A.: Vergleichende Serumcholinesteraseaktivitätsbestimmungen nach Barbituratnarkosen und Neuroleptanalgesie. In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 9, 131; Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

51 DOENICKE, A. und St. SCHMIDINGER: Propanidid zur Einleitung der Narkose und Neuroleptanalgesie; Anaesthesist 19, 479 (197o)

52 DOWNS, J. J., KEMP, R. A. and C. J. LAMBERTSEN: The magnitude and duration of respiratory depression due to fentanyl in man; J. Pharmacol. exp. Ther. 158, 416 - 2o (1967)

53 DROST, R. u. F. BÖHMERT, Zur Anwendung der Neuroleptanalgesie in der Urologie.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte 167;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

54 DuCAILAR, J.: Place de l'analgésie dans l'anesthésie générale a propos de 8oo observations d'ataralgésie;
Agressologie 5, 529 (196o)

55 DuCAILAR, J., VERNETTE-DURAND, M., HERAIL, J. und J. RIOUX: Une technique standard d'anésthésie veineuse sana barbiturique; intérêt de l'association ataralgésie ante: pyrrolomidol et levomepromazine;
Anaesth. et Analg. 16, 797 (1959)

56 ECKENHOFF, J. E. and S. R. OECH: The effect of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man;
Clin. Pharamcol. Ther. 1, 483 - 524 (196o)

57 EDMONDS, J. and C. PRYS-ROBERTS: Pharamcology of Drugs used in Neuroleptanalgesia;
Brit. J. Anaesth. 42, 2o7 (197o)

58 EICHLER, J.: Kompendium der Anaesthesiologie;
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart 1974

59 EICHLER, J. und K. KUKULINUS: Epontolnarkose zur Einleitung der Neuroleptanalgesie;
Z. prakt. Anaesth. und Wiederbelebung 3, 2o7 (1968)

6o EISENBERG, K. and A. M. KWAN: Neuroleptanaesthesia with Diazepam-Morphine in Poor-Risk Surgical Patients;
Can. anaesth. Soc. Journ. 18/4, 465 - 472 (1971)

61 ETSCHENBERG, E.: Anaesthesie mit Droperidol und Fentanyl;
Arzneimittel-Forschung, 23 (1973)

62 EUNICKE, S. und M. ZINDLER: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei 6o Operationen von Mitralstenosen.
In: Die Neuroleptanalgesie, Anaesthesiologie und Wiederbelebung 9, 61;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

63 FISCHER, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Dehydrobenzperidol, Fentanyl bzw. Thalamonal auf die myocardiale Kontraktilität.
In: Neuroleptanalgesie 27;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1972

64 FOLDES, F. F., SWERDLAW, M. und E. S. SIKER: Morphinartige Analgetika und ihre Antagonisten.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, 25, 239;
Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York (1968)

65 FORBES, M. A., OVASSAPIAN, A., SMITH, Th. C. and H. WOLLMAN: The Effect of Neuroleptanalgesia with Innovar on the Metabolic Rate of Man;
Brit. J. Anesth. 39, 851 (1967)

66 FOLDES, F. F. and T. A. G. TORDA: Comparative studies with narcotics and narcotic antagonists in man;
Acta Anaesth. Scand. 9, 27 (1965)

67 FOLDES, F. F.: Special problems of Neuroleptanalgesia.
In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 9, 17;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

68 FOLDES, F. F.: Die Methode der Neuroleptanasthesie für operative Eingriffe, die keine endotracheale Intubation und Muskelrelaxation erfordern.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte,
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

69 FOLDES, F. F.: The Prevention of Psychotomimitic Side Effects of Ketamine.
In: Ketamine - Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69, 1;
Hrsg. M. Gemperle;, H. Kreuscher, D. Langrehr,
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1972)

7o FOX, J., FOX E. J. u. D. Le ROY GRANDELL: Le Neuroleptanalgesie aux Etats-Unis;
Ann. Anesth. Franc. 7, Special 1, 161 (1966)

71 FOX, J. W. and E. J. FOX: Neuroleptanalgesia - technic of choice for cardial surgery;
South. Med. J. 60 (1968)

72 FREYE, E.: Die Anwendung hoher Dosen von Fentanyl und Nalaxone in der Anaesthesie;
Anaesthesist 24, 145 (1975)

73 GARDOCKI, J. and J. YELNOSKY: A study of some of the pharmacological actions of Fentanyl Citrate;
Toxicol. and appl. Pharamocl. 6, 48 - 62 (1964)

74 GEDEON, A.: Droperidol in der Behandlung des akuten Kreislaufversagens;
Arzneimittel-Forschung 20, 674 (1970)

75 GEDEON, A. und A. KENESEI: Droperidol in der Behandlung des akuten Herzinfarkts.
In: Neuroleptanalgesie 7, 5;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1972

76 GEMPERLE, M.: Medikamentöse Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme durch die Neuroleptanalgesie;
Anaesthesist 13, 181 (1964)

77 GEMPERLE, M.: Einfluß der Neuroleptanalgesie auf das cardiovasculäre System.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 18, 118;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

78 GEMPERLE, M.: Einfluß von Droperidol auf Hirn- und Nierendurchblutung.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 18, 126;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

79 GEMPERLE, M.: Behandlungsmöglichkeiten des Schockpatienten mit Droperidol.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 187;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

80 GORMANN, H. M. and N. W. B. CRAYTHORNE: The effect of a new neurolept agent on renal function in man; Acta Anaesth. Scand. 24, 111 (1966)

81 GRABOW, L. und H. L. ALLEMAND: Die Anwendung der Neuroleptanalgesie in der Herzchirurgie.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 18, 72;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

82 GRABOW, L. und H. L. ALLEMAND: Zum Verhalten der arteriellen Blutgase nach Thoraxoperationen unter Halothannarkose und Neuroleptanalgesie (NLA Typ II).
In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 9, 99;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - NewYork (1966)

83 GREIFFHAGEN, M. und N. PLASS: Einsatz der Neuroleptanalgesie, 161 - 165;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1972

84 GÜRTNER, Th., DOENICKE, A. und W. SPIESS: Neuroleptanalgesie, Erfahrungen über Typ I, II und deren Kombinationen;
Anaesthesist 13, 183 (1964)

85 HAEFELY, W., CUMIN, R., KULCSAR, A., POLC, P. und R. SCHAFFNER: Einige Aspekte der Pharmakologie von Flunitrazepam (Rohypnol).
In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie;
Editiones Roche, Basel 1976

86 HALDEMANN, G., WÜST, H. P., HOSSLI, G. u. H. SCHAER: Die Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol) als Praemedikation und Anesthetikum bei kreislaufgesunden Patienten.
In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie;
Editiones Roche, Basel 1976

87 HAMER, Ph.: Das Senium als Narkoserisiko;
Anaesthes. Inform. 14, 56 (1973)

88 HAMER, P. und D. HEITMANN: Möglichkeiten und Grenzen der Neuroleptanalgesie;
Anaesth. Inform. 16, 116 (1975)

89 HAMER, P. und D. HEITMANN: Die Neuroleptanalgesie in der Alterchirurgie.
In: Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode, 155;
Hrsg. E. Rügheimer, D. Heitmann, Thieme-Verlag 1975

9o HASSLER, R.: Über die Zweiteilung der Schmerzleitung in das System der Schmerzempfindung und des Schmerzgefühls.
In: Schmerz - Grundlagen - Pharamkologie - Therapie, 1o5 - 12o;
Hrsg. R. Janzen, W. D. Keidel, A. Herz, C. Steichele, Thieme-Verlag 1972

91 HAUSWIRTH, O.: Effect of Droperidol on sheep perkinje fibers;
Naunyn-Schmiedbergs Arch. Pharmak. Exp. Path. 261, 133 (1968)

92 HAYWARD-BUTT, J. T.: Ataralgesia/ Operations without anaesthesia;
Lancet 273, 972 (1957)

93 HEITMANN, D. und Ph. HAMER: Die Neuroleptanalgesie in der Herzchirurgie.
In: Die Neuroleptanalgesie. Bilanz einer Methode, 83;
Hrsg. E. Rügheimer, D. Heitmann, Thieme-Verlag, Stuttgart 1975

94 HENSCHEL, W. F.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie;
Bremer Ärzteblatt 5, 3 (1964)

95 HENSCHEL, W. F.: Anwendung der Neuroleptanalgesie in der HNO-Heilkunde;
HNO (Berlin) 13, 139 (1965)

96 HENSCHEL, W. F.: Neuroleptanalgesie in der Neurochirurgie.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie, Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 18, 143;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

97 HENSCHEL, W. F.: Die Entwicklung der Neuroleptanalgesie bis zu ihrer heutigen Stellung in der Anaesthesie.
In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 9, 2;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg - New York (1966)

98 HENSCHEL, W. F.: Pharmakologie und Technik der Neuroleptanalgesie.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 18, 1o8;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

99 HENSCHEL, W. F.: Round-Table Gespräch über klinische Probleme bei der Neuroleptanalgesie.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 252;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

1oo HENSCHEL, W. F.: Fehler und Gefahren bei der Neuroleptanalgesie.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 3;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

1o1 HENSCHEL, W. F.: Bemerkungen im Round-Table Gespräch.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie unter besonderer Berücksichtigung methodischer Varianten;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stutttgart 197o

1o2 HENSCHEL, W. F. u. H. GELDMACHER: Besonderheiten der Neuroleptanalgesie im Greisenalter.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 47, 136;
Hrsg. K. Hutschenreuter, K. Bihler, P. Fritsche, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 197o

1o3 HERDEN, H. N.: Gasanalytische Untersuchungen nach Neuroleptanalgesie mit der Thalamonaltropfmethode;
Dissertation Hamburg Universität, 1966

1o4 HOFFMANN-La Roche Documentation: Entspannung als therapeutisches Problem;
Valium Roche, Sammelreferat A

1o5 HOFFMANN-La Roche: Sicherheitsanalyse eines Medikaments; Valium Roche. Pharmakokinetik

1o6 HOLDERNESS, M. C., CHASE, P. E. and R. D. DRIPPS: A Narcotic Analgesie and a Butyrophenone with Nitrous Oxide for General Anesthesia; Anesthesiology 24, 336 (1963)

1o7 HOLDERNESS, M. C., CHASE, P. E. and R. D. DRIPPS: A narcotic analgesie and a butyrophenone with nitrous oxide for general anesthesia; Anesthesiology 24, 336 (1963)

1o8 HOLLMEN, A. J., MATTILA, M. A. K. und M. J. KATILA: Therapeutische Langzeitanaesthesie zur Behandlung des kardiogenen Schocks beim Myokardinfarkt; Nordish Medicin 76, 1122 (1966)

1o9 HOLLMEN, A. J., HAKALETHO, J., LAURITSALD, K. and M. A. K. MATTILA: A comparison of postoperative acid-base equilibrium and respiratory adequacy after two types of neuroleptanalgesia; Brit. J. Anesth. 38, 191 (1966)

11o HORATZ, K., RITTMEYER, P. und J. SCHUMANN: Vergleichende Untersuchungen während Halothannarkosen und Neuroleptanalgesie bei Operationen am offenen Herzen.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 53; Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

111 HUTSCHENREUTER, K., BEERHALTER, E. u. H. BEERHALTER: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie in der Hals-Nasen- und Ohren-Heilkunde.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 53; Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

112 HUTSCHENREUTER, K. u. G. VOSS: Anaesthesieprobleme bei der Chirurgie des Ikterus; Therapiewoche 22, 3810, 3815, 3816, 3818 (1972)

113 HUTSCHENREUTER, K. u. H. BEERHALTER: Klinische Erfahrungen mit der Valiumkombinationsnarkose.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie unter besonderer Berücksichtigung methodischer Varianten, 179;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 197o

114 IKRAM, H., RUBIN, A. P. und R. F. JEWKES: Effect of Diazepam on Myocardial Blood Flow of Patients with and without Artery Disease;
Brit. Heart. J. 35, 626 (1973)

115 JACOBSON, E., NAJASHIMA, H., SHAH, N. and H. L. FRANK: Neuroleptanesthesia for Open Heart Surgery: A Comparative Study of 4oo Patients;
Anaesthesist 19, 16 (197o)

116 JANSSEN, P.: Zur Chemie morphinartiger Körper;
Anaesthesist 11, 1 (1962)

117 JANSSEN, P. and C. J. E. NIEMEGEERS: The pharmacology of dehydrobenzperidol. A new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol;
Arzneimittel-Forschung 13, 2o5 (1963)

118 JANSSEN, P., NIEMEGEERS, C. J. E. and J. DONY: The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on warm water inducted tail with drawl reflex in rats;
Arzneimittel-Forschung 13, 5o2 (1963)

119 JANSSEN, P.: Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei der Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka.
In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 9, 15;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg - New York (1966)

12o JANSSEN, P.: Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei der Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka.
In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 9, 15;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg - New York (1966)

121 KALFF, G.: Diazepam comibnation-anesthesia;
Acta anaesth. Belg. 23, 378 (1974)

122 KAMMER, A., WUEST, H. P., HOSSLI, G. u. P. LIEBMANN: Vergleich der Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol) und Diazepam (Valium) in der Praemedikation. In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 111; Editiones Roche, Basel 1976

123 KAMPSCHULTE, St.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie, Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 18, 43; Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

124 KAPFERER, J. M.: Prinzipielle und praktische Überlegungen zur Neuroleptanalgesie; Anaesthesist 11, 25 (1962)

125 KATZ, J., FINESTONE, S. C. and T. PAPPAS: Circulatory Responseto Tilting after intravenous Diazepam in Volunteers; Anesth. and Analg. Curr. Res. 46, 243 (1967)

126 KAY, B.: Neuroleptanalgesia for neonates and infants; Anesth. and Analg. Curr. Res. 52, 97o (1973)

127 KETTLER, D., BRAUN, U., COTT, L. A., GETHMANN, J. W., HENSEL, J. W. u. J. u. H. J. BRETSCHNEIDER: Haemodynamische Parameter und Sauerstoffverbrauch des Herzens unter Neuroleptanalgesie. Untersuchungen am intakten Hund. In: Neuroleptanalgesie, 35 - 42; Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1972

128 KETTLER, D.: Haemodynamische Komponenten des myocardialen Energiebedarfs und Sauerstoffversorgung bei verschiedenen Narkosen. In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 67; Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1972)

129 KEYS, Th.-E.: Geschichte der chirurgischen Anaesthesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 23; Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1968)

130 KIRCHNER, E.: Bedeutung des Blutvolumenmangels bei der Narkoseeinleitung;
Anaesthesist 11, 132 (1962)

131 KORTILLA, K.: The Effect of Diazepam, Flunitrazepam and Droperidol with an Analgesie on Blood Pressure and Heart Rate in Man;
Arzneimittel-Forschung 25, 8, 13o3 (1975)

132 KREBS, R.: Die Pharmakologie von Dehydrobenzperidol und Fentanyl.
In: Die Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode;
Hrsg. E. Rügheimer u. D. Heitmann;
Thieme-Verlag, Stuttgart 1975

133 KREUSCHER, H.: Der Einfluß von Dehydrobenzperidol auf die Kontraktilität des Herzmuskels.
In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 9, 66;
Hersg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

134 KREUSCHER, H.: Durchblutung und Sauerstoffaufnahme des Hirns unter Neuroleptanalgesie - Tierexperimentelle Untersuchungen.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 18, 1o5;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

135 KREUSCHER, H.: Die Hirndurchblutung unter Neuroleptanalgesie.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 21, 6o;
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1967)

136 KREUSCHER, H.: Modifications of the classic Neuroleptanalgesie Technique;
Inter. anesth. clin. 11/3, 71 - 77, (1973)

137 KUBICKI, St. und P. ZADECK: EEG-Veränderungen durch Neuroleptanalgesie.
In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 9, 39;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

138 KUBICKI, St., STÖLZL, R., OTTEN, I. und J. HAAS: Exzitatorische und inhibitorische Phänomene am ZNS verursacht durch Fentanyl.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie unter besonderer Berücksichtigung methodischer Varianten, 21 - 3o;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 197o

139 KUBICKI, St.: Die Physiologie der zentralen Schmerzverarbeitung.
In: Die Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode, 77 - 82;
Hrsg. E. Rügheimer, D. Heitmann, Thieme-Verlag 1975

14o KURKA, P.: Klinische Erfahrungen mit Ro o5-42oo in der Anaesthesie;
Anaesthesist 23, 375 (1974)

141 LABORIT, H. and P. HUGUENARD: L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physicques;
Press. méd. 64, 1329 (1951)

142 LAEPPLE, O. und M. ROTHLIN: Kreislaufverhältnisse während der Narkoseeinleitung mit Diazepam und Thiopental vor Herzoperationen;
Anaesthesist 19, 23 (197o)

143 LANDAUER, B.: Anaesthesieprobleme in der Plastischen Chirurgie.
Anaesth. Inform. 16, 23o - 233 (1975)

144 LANGREHR, D. und W. STOP: Der Einfluß von Ketamine auf verschiedene Vitalfunktionen des Menschen.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 4o, Ketamine;
Hrsg. H. Kreuscher, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1969)

145 LAWIN, P.: Alter Patient und Anaesthesie;
Anaesthesist 14, 1o3 (1964)

146 LAWIN, P., BADRAN, H., BUCHBINDER, W., HERDEN, H. und O. LAFONTANT: Blutgasanalytische Untersuchungen vor und nach Praemedikation und Neuroleptanalgesie mit Thalamonal.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 18, 2o;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

147 LAWIN, P., HERDEN, H., BADRAN, H. und J. BERTA: Drei Herzstillstände bei Einleitung der Neuroleptanalgesie Typ II bei vorbehandelten Patienten mit vasodilatatorischen Medikamenten;
Anaesthesist 15, 19 (1966)

148 LAWIN, P.: Methodische Varianten der Neuroleptanalgesie. Intern. Neuroleptanalgesie Symposion, Bad Reichenhall 1974.
In: Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode, 35;
Thieme-Verlag 1975

149 LECRON, L., LEVY, D., COLLARD, C., DEVILLE, F. u. E. TOPPET: Etude Clinique Préliminaire D'une Nouvelle Benzodiazepine, Le R o5-42oo en Anesthésie;
Ars. medici 8, 1295 (1972)

15o LEHMANN, Ch.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie in der Lungenchirurgie.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 1o7;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

151 LENARTZ, H.: Die Neuroleptanalgesie in der Kieferchirurgie;
Deutsche Zahn- Mund- u. Kieferheilkunde 44, 353 (1965)

152 LOERS, F. J.: Klinische Erfahrungen bei der Diazepam Kombinationsnarkose;
Anästh. prax. 9, 11 - 13;
Hans Marseille Verlag 1974

153 LOERS, F. J.: Klinische Erfahrungen bei der Diazepam Kombinationsnarkose;
Anästh. prax. 6, 11 - 13;
Hans Marseille Verlag 1974

155 LUCZAK, J., BRODINSKA, K., SKUBISZYNSKA, A. und W. SZYMDT: Neuroleptanalgesie II beim frischen Myokardinfarkt;
Polish. Med. Journ. Bd. VIII, Nr. 6,(1966)

156 LUTZ, H.: Diazepam zur Operationsvorbereitung;
Anaesthesist 15, 42 (1966)

157 LUTZ, H. und R. KLOSE: Die Anwendung von Dehydrobenzperidol, Fentanyl und Dipidolor im Rahmen der Intensivtherapie.
In: Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode, 186;
Hrsg. E. Rügheimer, D. Heitmann, Thieme-Verlag 1975

158 MARTI, W. K.: Weitere Erfahrungen mit Rohypnol als Basisnarkotikum.
In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie;
Editiones Roche Basel 1976

159 MARUBINI, BOZZA, M. u. L. TRETOLA: Diazepam as a preoperative tranquillizer in neurolept-anaesthesia: a preliminary note;
Brit. J. Anaesth. 37, 934 (1965)

16o MASPOLI, M.: Le Valium, son action sur la respiration;
Schweiz. med. Wschr. 97, 32o (1967)

161 MAYRHOFER, D. u. F. CLOTT: Die Anaesthesie im Greisenalter.
In: Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung;
2. Auflage, Springer-Verlag 1971

162 MAYRHOFER, O., KREUZER, M. und G. NIESSNER: Grundprinzip der Narkoseverfahren im Senium;
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 47, 1o1;
Hrsg. K. Hutschenreuter, K. Bihler, P. Fritsche,
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 197o

163 MEYER, H. J. u. L. WEISSBACH: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie an einer mittleren chirurgischen Abteilung;
Der Chirurg 38, 22 (1967)

164 MÖRSDORF, O.: Physikalische Kreislaufmessungen über den Einfluß von Diazepam;
Dissertation Universität Homburg Saar, 1973

165 MORPURGO, C. V.: Sindrome extrapiramidale dogo neuroleptanalgesia in anesthesia infantile: eziopatogenesi et trattamento;
Acta Anaest. (Padova) 16, Suppl. 3, 237 (1965)

166 MORPURGO, C. V.: Die Anwendung der Neuroleptanalgesie im Kindesalter.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 157;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

167 MÜLLER, C. und W. DIETZEL: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei Operationen am offenem Herzen;
Z. prakt. Anaesth. 3, 234 (1968)

168 MÜNCHEN, J.: Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels während und nach Neuroleptanalgesie.
In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 9, 138;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

169 MÜNCHEN, J.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie in der Magenchirurgie.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 119;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

17o MUNDELEER, P. u. J. DeCASTRO: La neuroleptanalgésie;
Can. Anesth. 1o, 23 (1962)

171 NIEDERER, W.: Die Neuroleptanalgesie im Kindesalter.
In: Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode, 148;
Hrsg. E. Rügheimer, D. Heitmann, Thieme-Verlag 1975

172 NIESSNER, G.: Narkoseeinleitung mit Flunitrazepam in der Unfallchirurgie;
Wien. med. Wschr. 125, 21, 35o (1975)

173 NILSSON, E. and P. JANSSEN: Neuroleptanalgesia - an alternative to general anaesthesia;
Acta Anaesth. Scand. 5, 73 (1961)

174 NILSSON, E.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie;
Anaesthesist 11, 17 (1962)

175 OCHS, D.: Klinische Prüfung von Rohypnol im Doppelblindversuch;
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 64, 999 (1975)

176 PALL, H., KLEINBERGER, G., KOTZANREK, R., PICHLER, M., PILGERSTORFER, H., RABERGER, G. und S. SZELESS: Neuroleptanalgesie beim frischen Herzinfarkt;
Wiener klin. Wochenschrift 85, 8o4 (1973)

177 PETER, K.: Die Neuroleptanalgesie in der Thoraxchirurgie.
In: Die Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode, 77;
Hrsg. E. Rügheimer, D. Heitmann, Thieme-Verlag, Stuttgart 1975

178 PICHLMAYR, J., EICHENLAUB, D., KEIL-KURI, E. und J. KLEMM: Veränderungen der Hirndurchblutung unter Thiopental, Halothan, Fentanyl-Droperidol;
Anaesthesist 19, 2o2 (197o)

179 PLATH, P. u. E. SALEHI: Die Anaesthesie bei hörverbessernden Operationen;
Z. Laryng. Rhinol. 47, 118 (1968)

18o PÖLDINGER, W.: Klinische Erfahrungen mit dem Benzodiazepin-Derivat Valium, einem neuen Psychopharmakon;
Schweiz. med. Wschr. 93, 797 (1963)

181 RACHLÉ, G. E.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie in der Gynäkologie.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 137;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

182 RADACOVIĆ, D.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei Operationen an Gallenblase und Gallenwegen.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 137;
-Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

183 RADAKOVIC, D.: Bericht über den klinischen Einsatz von Flunitrazepam bei 4ooo Patienten.
In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 141;
Editiones Roche Basel 1976

184 RANDALL, L. O., HEISE, G. and W. SCHALLEK et al.: Pharmacological and Clinical Studies on Valium; Curr. ther. Res. 3, 4o5 (1961)

185 RANDALL, L. O., SCHALLEK, W., SCHECKEL, G., BENZIGER, R., BORIS, A., MOE, R. A., BAGDON, R. E., SCHWARZ, M. A. und G. ZBINDEN: Zur Pharmakologie von Valium, einem neuen Psychopharmakon der Benzodiazepinreihe; Schweiz. med. Wschr. 93, 794 (1963)

186 RANDALL, L. O., SCHALLEK, W. u. C. SCHECKEL: Zur Pharmakologie des neuen Psychopharmakons 7-Chlor-2, 3dihydro-1-methyl-5phenyl-1H-1, 4-benzodiazepin (Ro 5-4556); Arzneimittel-Forschung 18, 1542 (1968)

187 RICHTER, M.: Verhalten der Serumelektrolyte und Blutgase unter Neuroleptanalgesie. In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 9, 1o6; Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

188 RITZOW, H.: Der atemdepressorische Effekt von Morphin und Fentanyl; Anaesthesist 22, 425 (1973)

189 SABATHIÉ, M., DANTEC, A., CASTEX? M., GUÉRIN, J., LAPOUDGE, C. L. et J. SEGUIN: Apropos de 36oo cas d'utilisation du Palfium associé à l'lánesthésie générale ou à l'anesthésie locale; Agressologie 3, 85 (1962)

19o SABATHIÉ, M.: Drei Jahre Verwendung von D-Moramid in der Anaesthesiologie. Klinische und experimentelle Beobachtungen; Anaesthesist 11, 2o (1962)

191 SABATHIÉ, M. et A. DANTEC: Association du Palfium à l'anesthésie générale et à lánesthésie locale - étude sur 243 cas. Anesth. et Analg. 17, 186 (196o)

192 SACHS, L.: Statistische Anwendungsmethoden, S. 283; Springer-Verlag 1968

193 SALEHI, E., MÜSSIGGANG, H. und S. LYMBEROPOULOS: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei urologischen Operationen und ihre Auswirkungen auf die Nierenfunktion;
Urologe 5, 141 (1966)

194 SAMEC, V.: Die therapeutische Beeinflußung von Schlafstörungen bei geriatrischen Patienten durch ein neues Hypnotikum;
Wien. med. Wschr. 126, Nr. 1 - 3, 23-26 (1976)

195 SCHARA, J.: Zur Kombination von Neuroleptanalgesie und Lokalanaesthesie.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie, Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 18, 9o;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

196 SCHARPER, W. K. A., JAGENAU, A. H. M. and J. M. BOGAARD: Hemodynamic and respiratory responses to Dehydrobenperidol, a new potent neuroleptic compound in intact anesthetized dogs;
Arzneimittel-Forschung 13, 316 (1963)

197 SCHELLENBERGER, A., DOENICKE, A.,u. Th. GÜRTNER: Klinnische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Leberbelastung nach Neuroleptanalgesie.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 18, 8;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg- New York (1966)

198 SCHELLENBERGER, A., DOENICKE, A. u. Th. GÜRTNER: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei langdauernden Operationen bei Leberkranken.
Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 145;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

199 SCHMIDT, A. u. V. CSERNOHORSZKY: Narkose zur portocavalen Anastomose und Arteralisation der Leber;
Z. prakt. Anaesth. 17, 24o (1971)

2oo SCHNEIDER, H. u. E. Rügheimer: Die chronische Bronchitis als Operationsgefahr;
Beitr. Klin. Tbk 136 (1967)

2o1 SCHORER, F.: Altersveränderungen und ihre Berücksichtigung bei der Anaesthesie;
Anaesthesist 6, 381 (1957)

2o2 SCHORER, R.: Die Messung des Herz-Heit-Volumens während der Anaesthesie mit der Thermo-Injektionsmethode und direkt anzeigendem Rechengerät;
Anaesthesist 18, 273 (1957)

2o3 SCHORER, R., KETTLER, D. u. J. STOFFREGEN: Erste Erfahrungen über die Langzeitbehandlung von Tetanuskranken mit hohen Dosen Thalamonal.
In: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 9, 159;
Hrsg. W. F. Henschel, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

2o4 SCHÜTZ, W.: Fünf Jahre chirurgische Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 21;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

2o5 SCHUMACHER, W.: Zur Einleitung der Neuroleptanalgesie mit Epontol.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie unter besonderer Berücksichtigung methodischer Varianten;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 197o

2o6 SCHWEDER, N.: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei Neugeborenen.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, 163;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

2o7 SONNTAG, H., STOFFREGEN, J., TARRUHN, M., WEIS, H. W., OPITZ, A. u. K. BRIKEN: Die Neuroleptanalgesie im Säuglings- und frühen Kindesalter.
In: Neuroleptanalgesie, 227;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1972

2o8 STEINEBREITHNER, K. u. H. EISTERER: Neuroleptanalgesie bei neurochirurgischen Eingriffen.
In: Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode, 126;
Hrsg. E. Rügheimer, D. Heitmann, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1975

2o9 STÖCKER, L.: Klinische Erfahrungen mit Ketamine bei Eingriffen im Zahn- Mund- und Kieferbereich.
In: Ketamine. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 4o;
Hrsg. H. Kreuscher, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg- New York (1969)

21o STÖCKER, L.: Praemedikationseffekte auf Bronchialwiderstand und Atmung.
Anaesthesie und Wiederbelebung, Bd. 51, 33;
-Hrsg. L. Stöcker, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1971)

211 STOFFREGEN, J. u. R. SCHORER: Neuroleptanalgesie und Kombinationsnarkose.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie, Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 18, 95;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

212 STOFFREGEN, J. u. E. MEYER: Die Neuroleptanalgesie - Infusionsnarkose;
Anaesthesist 2o, 443 (1971)

213 STOVNER, J. a. R. ENDRESEN: Intravenous anaesthesia with Diazepam;
Lancet I, 1298 (1965)

214 STOVNER, J., ENDRESEN, R. and A. ÖSTERUD:
Intravenous anaesthesia with a new benzodiazepine, Ro 5-42oo;
Acta anaesth. Scand. 17, 163 (1973)

215 STUART BROWN, S. and J. W. DUNDEE: Clinical, Studies of Introduction Agents. XXV. Diazepam;
Brit. J. Anaesth. 4o, 1o (1968)

216 STUMPF, Ch., GOGOLAK, G., HUCK, S. u. A. ANDIES: Wirkung zentral dämpfender Pharmaka auf die Stickoxdul-Narkose;
Anaesthesist 24, 264 (1975)

217 THOMAS, H.: Postoperative Stoffwechselveränderungen bei Diabetikern.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 37, 73;
Hrsg. V. Feuerstein, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1969)

218 TORNETTA, F. J. and W. P. BOGER: Liver function Studies in Droperidol-Fentanyl-Anesthesia;
Anesth. and Analg. Curr. Res. 43, 544 (1964)

219 TORNETTA, F. J.: Diazepam as preanaesthetic medication;
Anesth. and Analg. Curr. Res. 44, 449 (1965)

22o TORNETTA, F. J. and F. S. WILSON: Innovar-Nitrous Oxide-Osygen: A Four-Year Clincial Appraisal of Neuroleptanalgesia;
Anesth. and Analg. Curr. Res. 48, 85o (1969)

221 UGOCSAI, G. u. S. SCULTÉTY: Kritik und Wahl verschiedener Anaesthesieverfahren bei Nierenstörungen.
In: Anaesthesie und Notfallmedizin. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 15, 5o;
Hrsg. K. Hutschenreuter, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (

222 URDINOVIC, S.: Erfahrungen mit Rohypnol in der Allgemeinanaesthesie.
In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 161;
Editiones Roche Basel 1976

223 VOGEL, W.: Über die Langzeitbehandlung mit Fentanyl und Dehydrobenzperidol.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 18, 87;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

224 VONTIN, H., GRUBISIC, I., HELLER, W. SCHORER, R.: Rohypnol (Ro 5-42oo) in Kombination mit verschiedenen Analgetika: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des Säure-Basen-Haushaltes und des Pyruvat-Lactates. Zentraleuropäischer Anaesthesistenkongreß.
Vortrag (1975)

225 VONTIN, H., GRUBISIC, I, HELLER, W. u. R. SCHORER: Die Anwendung von Rohypnol (Ro 5-42oo) zur Praemedikation; Verhalten des Lipidstoffwechsels und der Haemodynamic;
Zentraleuropäischer Kongreß für Anaesthesie, Bremen (1975)

226 VONTIN, H.: Bemerkung im Rundtisch-Gespräch. In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie; Editiones Roche, Basel 1976

227 VONTIN, H., HELLER, W. u. R. SCHORER: Analgosedierung und Ataranalgesie. Untersuchungen über Rohypnol und Kombinationen mit Analgetika. In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 149; Editiones Roche, Basel 1976

228 VONTIN, H., MEVISSEN, M. u. H. NIEMCZYK: Indikationen und Grenzen der Analgosedierung; Anaesth. Inform. 17, 12, 632 - 637 (1976)

229 WAY, W. L., COSTELEY, E. C. and E. L. WAY: Respiratory sensitivity of the newborn infant to meperidine and morphine; Clin. pharmacol. Ther. 6, 454 (1965)

23o WEIS, K. H.: Die Neuroleptanalgesie bei Operationen in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. In: Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode, 14o-144; Hrsg. E. Rügheimer, D. Heitmann, Thieme-Verlag 1975

231 WENDT, G.: Schicksal des Hypnotikum Flunitrazepam im menschlichen Organismus. In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 39; Editiones Roche, Basel 1976

232 WICKSTRØM, E.: Double-blind Study of Flunitrazepam (Ro 5-42oo) and Mandrax; Anaesthesist 23, 9o (1974)

233 YELNOSKY, J. and J. F. GARDOCKI: A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate and droperidol; Toxicology and appl. Pharmacol. 6, 63 (1964)

234 YELNOSKY, J., KATZ, R. and E. DIETRICH: A study of some of the pharmacological effects of droperidol; Toxicology and appl. Pharmacol. 6, 37 (1964)

235 ZINDLER, M.: Absolute und relative Kontraindikation der Neuroleptanalgesie.
In: Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode, 46 - 54;
Hrsg. E. Rügheimer, D. Heitmann, Thieme-Verlag 1975

236 ZINDLER, M.: Neuroleptanalgesie für Mitralstenosenoperationen.
In: Fortschritte der Neuroleptanalgesie, Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 18, 131;
Hrsg. M. Gemperle, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg- New York (1966)

237 ZINDLER, M.: Diskussionsbemerkung Round-table Gespräch über klinische Probleme der Neuroleptanalgesie.
In: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte;
Hrsg. W. F. Henschel, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

An dieser Stelle möchte ich Herrn Oberarzt Dr. H. Vontin für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit danken.

Mein Dank gilt ebenso den Herren Schill und Schubring vom Institut für Datenverarbeitung sowie Frau Dr. M. Meyer.

Lebenslauf

Am 5. Oktober 1948 wurde ich, Astrid Gaserow-Trinkl, geb. Gaserow, als älteste von zwei Töchtern des Architekten Hans-Ulrich Gaserow und seiner Ehefrau Beate, geborene von Hagen in Bremen geboren.

Von 1955 besuchte ich die Volksschule in Bremen-Blumenthal und wechselte 1959 auf das Gymnasium An der Kirchheide, dem heutigen Gymnasium Lesum über. Hier legte ich am 20.6.1967 die Reifeprüfung ab und begann anschließend ein Praktikum in der Päs-Apotheke in Bremen. Nach dem Vorexamen im Juli 1969 arbeitete ich vertretungsweise in verschiedenen Apotheken als pharmazeutisch-technische Assistentin.

Im Sommersemester 1971 nahm ich das Studium der Zahmedizin in Tübingen auf und bestand am 2o.3.1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 11.1o.1973 die zahnärztliche Vorprüfung. Ich beendete mein Studium am 22.6.1976 mit Ablegung des Staatsexamens an der Universität Tübingen.

Seit dem 1.1o.1976 arbeite ich als Assistentin in einer Praxis in Nagold.